

Aus der Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Pneumologie
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Claus Franz Vogelmeier
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Effekte der zusätzlichen Sauerstoffzufuhr über ein Demandsystem im Vergleich zum Dauerflusssystem bei körperlicher Belastung hypoxämischer COPD-Patienten

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Humanmedizin

dem

Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Melody M. Böttge

geb. Lausen
aus Malay (Philippinen)

Marburg an der Lahn, 2020

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg
am 30. Oktober 2020.

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin.

Dekan i. V. der Prodekan:	Prof. Dr. med. Rolf Müller
Referent:	Prof. Dr. med. Klaus Kenn
Korreferent:	Prof. Dr. med. Andreas Kirschbaum

In loving memory of my father
Jens Lausen

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	IX
Tabellenverzeichnis	XI
1 Einleitung	1
1.1 Chronisch obstruktive Atemwegserkrankung (COPD)	1
1.1.1 Epidemiologie	1
1.1.2 Ätiologie	2
Exogene Risikofaktoren	2
Endogene Risikofaktoren	2
1.1.3 Pathophysiologie	3
1.1.4 Klinik	3
1.1.5 Diagnostik	3
1.1.6 Klassifikation	4
1.1.7 Therapie	8
Prävention	8
Nichtmedikamentöse Therapie	8
Medikamentöse Therapie	9
<i>Long-Term Oxygen Therapy</i> (LTOT) / Langzeitsauerstofftherapie	9
Operative Therapie	10
Pneumologische Rehabilitation	11
Komorbiditäten und Komplikationen	11
Prognostische Bedeutung	12
1.2 Respiratorische Insuffizienz	12
1.2.1 Definition	13
1.2.2 Pulmonale Insuffizienz	13
1.2.3 Ventilatorische Insuffizienz	13

2	Methodik	15
2.1	Fragestellung	16
2.2	Zielgrößen	16
2.3	Studiendesign	17
2.3.1	Patientenkollektiv	17
2.3.2	Einschlusskriterien	17
2.3.3	Ausschlusskriterien	17
2.3.4	Abbruchkriterien	17
2.3.5	Einverständniserklärung	18
2.3.6	Ethikantrag	18
2.3.7	Nutzen-Risiko-Abwägung	18
2.4	Studienablauf	19
2.4.1	Eingangsparameter	19
2.4.2	Studienüberblick	19
2.4.3	<i>Shuttle Walking Test</i>	21
	<i>Incremental Shuttle Walking Test (ISWT)</i>	22
	<i>Endurance Shuttle Walking Test (ESWT)</i>	22
2.4.4	Isotime	23
2.4.5	Sauerstoffzufuhrsysteme	24
2.5	Messmethoden	26
2.5.1	Pulsoxymeter	26
2.5.2	SENTEC <i>Digital Monitoring System</i>	26
2.5.3	NOX MEDICAL <i>Nox T3 Portable Sleep Monitor</i>	28
2.5.4	Lungenfunktionsdiagnostik	29
2.5.5	Blutgasanalyse	30
2.5.6	<i>FIT TESTS Beep-App</i>	30
2.5.7	BORG-Skala	31
2.6	Statistik	32
2.6.1	Berechnung der Stichprobengröße	32
2.6.2	Statistische Auswertung	32
3	Ergebnisse	35
3.1	Beschreibung der primären Zielgröße: Sauerstoffsättigung	36
3.1.1	Subgruppenanalyse für verschiedene Applikationsformen	39
3.2	Analyse von Nebenzielparametern bezogen auf die Sauerstoffsättigung	41
3.3	Beschreibung der sekundären Zielgrößen	42
3.3.1	Transkutaner Kohlendioxidpartialdruck	42
3.3.2	Atemfrequenz	42
3.3.3	Pulsfrequenz	44
3.3.4	Dyspnoe	44
3.3.5	Gehstrecke	45

4 Diskussion	47
4.1 Diskussion der Methodik	47
4.2 Diskussion der Ergebnisse	52
4.2.1 Sauerstoffsättigung als primäre Zielgröße für den Unterschied zwischen Dauerfluss- und Demandsystem	52
4.2.2 Sekundäre Zielgrößen für den Unterschied zwischen Dauerfluss- und Demandsystem	55
4.3 Limitationen der Studie	58
4.4 Stärken der Studie	59
4.5 Zusammenfassung der Diskussion	60
5 Fazit und Ausblick	63
Zusammenfassung	XIII
Summary	XV
Literaturverzeichnis	XVII
Verzeichnis der akademischen Lehrer	XXIX
Danksagung	XXXI
Publikationen	XXXIII

Abkürzungsverzeichnis

AF	Atemfrequenz
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body-Mass-Index
BODE	<i>Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease</i>
CAT	<i>COPD Assessment Test</i>
CCQ	<i>COPD Control Questionnaire</i>
CF	<i>Continuous-oxygen-flow system / Dauerflusssystem</i>
COPD	<i>Chronic Obstructive Pulmonary Disease /</i> Chronisch obstruktive Atemwegserkrankung
CO	Kohlenstoffmonoxid
CO₂	Kohlenstoffdioxid
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DD	<i>Demand-oxygen-delivery system / Demandsystem</i>
EEG	Elektroenzephalographie
EKG	Elektrokardiographie
EMG	Elektromyographie
EOG	Elektrookulographie
ELVR	Endoskopische Lungenvolumenreduktion
ESWT	<i>Endurance Shuttle Walking Test</i>

Abkürzungsverzeichnis

FEV₁	Forciertes expiratorisches Volumen, Einsekundenkapazität
FiO₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
FRC	Funktionelle Residualkapazität
FVC	Forcierte Vitalkapazität
GOLD	<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>
HCO₃⁻	Hydrogencarbonat
ICS	Inhalative Glukokortikosteroide
IQA	Interquartilsabstand; Differenz zwischen dem 3. und dem 1. Quartil ($Q_3 - Q_1$) bzw. Differenz zwischen dem 75 %- und dem 25 %-Perzentil
ISWT	<i>Incremental Shuttle Walking Test</i>
ITGV	Intrathorakales Gasvolumen
KI	Konfidenzintervall
LTOT	<i>Long-Term Oxygen Therapy</i> / Langzeitsauerstofftherapie
LVRS	Operative Lungenvolumenreduktion
mMRC	<i>Modified British Medical Research Council Score</i>
NIV	Nicht-invasive Beatmung
pCO₂	Kohlendioxidpartialdruck
PF	Pulsfrequenz
pO₂	Sauerstoffpartialdruck
R_{tot}	Atemwegswiderstand
RV	Residualvolumen
SABA/LABA	<i>Short-acting / Long-acting β_2-agonist</i> (Bronchodilatoren)
SAMA/LAMA	<i>Short-acting / Long-acting muscarinic antagonist</i> (Anticholinergika)
SpO₂	Sauerstoffsättigung
tcpCO₂	Transkutaner Kohlendioxidpartialdruck
TLC	Totale Lungenkapazität
VC	Vitalkapazität

α	Signifikanzniveau, Irrtumswahrscheinlichkeit, Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art
p	Signifikanzwert, Überschreitungswahrscheinlichkeit, p -Wert
σ	Standardabweichung

Abbildungsverzeichnis

2.1	Schematische Darstellung des Studiendesigns	20
2.2	Gehstrecke des <i>Shuttle Walking Tests</i>	21
2.3	Durchführung des <i>Endurance Shuttle Walking Tests</i> mit einer Patientin	23
2.4	Sauerstoffreservoir für den CAIRE <i>Companion 1000</i>	24
2.5	Dauerflusssystem CAIRE <i>Companion 1000</i>	25
2.6	Demandsystem CAIRE <i>Spirit 300</i>	25
2.7	SENTEC <i>Digital Monitoring System</i> und V-Sign TM -Sensor	27
2.8	NOX MEDICAL <i>Nox T3 Portable Sleep Monitor</i>	28
2.9	Schematische Darstellung des Crossover-Modells	33
3.1	Schematische Darstellung des Studienablaufs	35
3.2	Sauerstoffsättigung in Abhängigkeit von der Isotime	37
3.3	Individuelle Differenzen der Sauerstoffsättigung	40
3.4	Kohlendioxidpartialdruck in Abhängigkeit von der Isotime	43
3.5	Atemfrequenz in Abhängigkeit von der Isotime	43
3.6	Pulsfrequenz in Abhängigkeit von der Isotime	44
3.7	Dyspnoe vor und nach dem <i>Endurance Shuttle Walking Test</i>	45
3.8	Gehstrecke für Dauerfluss- und Demandsystem	45

Entsprechende Quellenangaben und Nutzungsgenehmigungen sind in den jeweiligen Bildunterschriften benannt. Alle in dieser Arbeit nicht eigens nachgewiesenen Abbildungen stammen von der Autorin.

Tabellenverzeichnis

1.1	COPD-Schweregradeinteilung nach GOLD bis 2011 (nach bronchodilatatorischer FEV ₁)	5
1.2	COPD-Schweregradeinteilung nach dem ABCD-Schema der GOLD-Klassifikation	6
1.3	<i>Modified British Medical Research Council Score</i> (mMRC)-Dyspnoe-Skala . . .	6
1.4	<i>COPD Assessment Test</i> (CAT)	7
1.5	Medikamentöser Therapie-Algorithmus	9
1.6	BODE-Index	12
2.1	Übersicht über den Studienablauf	20
2.2	Bewertungsverfahren für den Schweregrad der subjektiven Belastungsdyspnoe . .	31
3.1	Eingangsparameter für die Studie	36
3.2	Vergleich der Behandlungseffekte zwischen Dauerfluss- und Demandsystem bei 70 hypoxämischen COPD-Patientinnen und -Patienten	38
3.3	Subgruppenanalyse für die Differenzen der Sauerstoffsättigung zum Zeitpunkt der Isotime zwischen Dauerfluss- und Demandsystem	39
3.4	Subgruppenanalyse für die Differenzen der Sauerstoffsättigung zum Zeitpunkt der Isotime zwischen Dauerfluss- und Demandsystem im Hinblick auf die Nebenzielparameter	41

Die chronisch obstruktive Atemwegserkrankung (*Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, COPD) ist eine der führenden Ursachen für Morbidität und Mortalität [12]. Es ist prognostiziert, dass sie im Jahr 2020 auf den dritten Platz der Todesursachenstatistik vorrücken wird [29–31]. Laut der *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) starben im Jahr 2012 mehr als 3 Millionen Menschen an den Folgen von COPD, was 6 % aller Todesfälle weltweit ausmacht [29, 31]. Durch stetig steigende Gesundheitsausgaben stellt die COPD zunehmend eine große Herausforderung für das Gesundheitswesen dar [101]. In den kommenden Jahrzehnten ist davon auszugehen, dass weltweit die Prävalenz aufgrund von anhaltender Exposition gegenüber COPD-Risikofaktoren und Alterung der Bevölkerung weiter ansteigen wird, weshalb die Erarbeitung neuer Behandlungspläne von großer Bedeutung ist.

1.1 Chronisch obstruktive Atemwegserkrankung (COPD)

Die COPD ist eine chronische, vermeidbare und behandelbare Erkrankung der Lunge, die mit nicht vollständig reversibler, progredient verlaufender Atemwegsobstruktion einhergeht. Durch verstärkte inhalative Schadstoffe (v. a. Zigarettenrauch) entsteht eine chronische Entzündungsreaktion, die eine obstruktive Komponente der Atemwege der Lunge bewirkt [14, 58]. Die COPD entwickelt sich in erster Linie aus einer chronischen Bronchitis und einem Lungenemphysem [7]. Eine chronische Bronchitis geht mit produktivem Husten und Auswurf von mindestens drei Monaten pro Jahr in zwei aufeinanderfolgenden Jahren einher [106]. Ein Lungenemphysem ist gekennzeichnet durch irreversible Erweiterung der Lufträume und Destruktion des Lungenparenchyms distal der terminalen Bronchiolen [106].

1.1.1 Epidemiologie

Weltweit ist die COPD die häufigste chronische Erkrankung der Atmungsorgane und die häufigste Ursache für die respiratorische Insuffizienz und des Cor pulmonale. Sie nimmt aktuell den

1 Einleitung

vierten Platz der Todesursachenstatistik weltweit ein und wird im Jahre 2020 auf den dritten Platz vorrücken [29, 31]. Mit zunehmendem Alter und Tabakkonsum steigen die Prävalenz und das Ausmaß der Erkrankung [49]. Basierend auf der BOLD-Studie und anderen umfangreichen epidemiologischen Studien ist die Prävalenz für das Jahr 2010 weltweit auf 11,7 % geschätzt worden [11, 31]. Die Dunkelziffer wird weltweit dahingegen auf über 50 % geschätzt. Der Frauenanteil steigt seit Jahren an und liegt aufgrund des zunehmenden Tabakkonsums der Frauen bei den unter 50-jährigen mittlerweile über dem Anteil der Männer [7]. Für die nächsten Jahrzehnte wird aufgrund der Latenz und der zunehmend alternden Bevölkerung trotz des insgesamt abnehmenden Rauchverhaltens ein weiterer Anstieg der Morbidität und Mortalität erwartet [61]. Die Gesamtkosten für die ambulante Versorgung liegen bei 4,7 Milliarden Euro, für die stationäre Behandlung bei 2,9 Milliarden Euro und für die Medikamente bei 2,7 Milliarden Euro in der Europäischen Union [21, 101].

1.1.2 Ätiologie

Die COPD ist eine multifaktorielle Lungenerkrankung mit sowohl exogenen als auch endogenen Faktoren.

Exogene Risikofaktoren

Rauchen (Zigaretten, Zigarren, Pfeife, Passivrauchen, u. a.) ist mit bis zu 90 % die wichtigste Ursache für die Entwicklung einer COPD. Dabei spielt eine polygenetische Prädisposition eine entscheidende Rolle, da nur 20 % der Raucherinnen und Raucher eine COPD entwickeln [41]. Ein weiterer ungünstiger Einfluss besonders in den Entwicklungsländern ist die allgemeine Luftverschmutzung durch beispielsweise Verbrennen von Biomasse. Auslösende Faktoren können dabei Schwefeloxide, Feinstaub, Nitrogase oder Ozon sein. Des Weiteren haben berufsbedingte Schadstoffexposition (Reizstoffe, Stäube, Dämpfe) und Kochen sowie Heizen am offenen Feuer einen hohen Stellenwert in der Ätiologie der COPD. Häufige Infektionen der unteren Atemwege in der Kindheit, Störungen der Lungenreifung bzw. der Lungenentwicklung bei Schwangerschaftskomplikationen und sozioökonomische Faktoren können die Entwicklung von COPD fördern [64].

Endogene Risikofaktoren

Zu den endogenen Risikofaktoren werden das Antikörpermangelsyndrom, der Alpha-1-Proteasen-inhibitor-mangel und die primäre ziliäre Dyskinesie im Rahmen eines Kartagener-Syndroms gezählt [41].

1.1.3 Pathophysiologie

Durch das zum Teil jahrzehntelange kontinuierliche Einatmen von inhalativen Noxen und dadurch entstehende Irritationen und Schädigung der bronchialen Schleimhaut kommt es zur chronischen Entzündung im Bereich der kleinen Atemwege. Es entstehen eine Hypertrophie bzw. Hyperplasie der Becherzellen, submukösen Drüsen und muskulären Schichten und eine Funktionseinschränkung der Flimmerepithelien, was eine zähflüssige Mukushypersekretion (Hyper- und Dyskrinie) mit eingeschränktem Abtransport und gestörter Clearance zur Folge hat. Aufgrund der dauerhaften Schadstoffexposition kommt es zu einer Chronifizierung entzündlicher Prozesse, die sich klinisch als chronische Bronchitis äußert. Die Inflammation durch eingewanderte Monozyten, neutrophilen Granulozyten, Makrophagen und CD8-positive Lymphozyten provoziert bronchiale Umbauvorgänge („Remodelling“) [1]. Eine Rarefizierung und Destruktion der Alveolarsepten ist mit einem Ungleichgewicht zwischen Proteasen (z. B. Elastase) und Protease-Inhibitoren (z. B. Alpha-1-Antitrypsin) im Lungenparenchym begründet [4]. Schließlich führen die chronische Entzündung mit Schleimhautödem, eine zunehmende Fibrosierung des Lungengewebes und bronchialer Hyperreagibilität zur dauerhaften funktionellen Obstruktion der Atemwege mit vermindertem Residualvolumen und destruktiven, emphysematischen Veränderungen. Im Verlauf entsteht neben einer pulmonalen Hypertonie und Cor pulmonale eine Fixierung der obstruktiven Ventilationsstörung mit Bronchialkollaps bei forcierter Expiration und ein Lungenemphysem mit Verminderung der Gasaustauschfläche und Transferstörung [41].

1.1.4 Klinik

Die typischen Symptome der COPD sind Belastungsdyspnoe, chronischer Husten und Auswurf. Typisch ist ein Abhusten von einem weißlich flüssigen oder zähen Sekret besonders am Morgen und bei Witterungswechsel. Die Dyspnoe ist durch Belastung leicht reproduzierbar und kann auch im Verlauf in Ruhe auftreten [41, 58]. Mit Hilfe von visuellen Analogskalen können subjektiv empfundene klinische Beschwerden einheitlich erfasst werden. Eine in der Praxis häufig angewendete Analogskala ist die BORG-Skala gemäß Abschnitt 2.5.7, womit die subjektive Atemnot ermittelt werden kann [50].

1.1.5 Diagnostik

Mit der Diagnostik sind die Erfassung der Atembeschwerden und die Ermittlung des Schweregrades der Erkrankung möglich. Die Diagnose ergibt sich aus den Angaben von charakteristischen Symptomen aus einer gründlichen Anamnese, vorhandenen Risikofaktoren (z. B. Rauchgewohnheiten), Vorerkrankungen, Anzahl an Exazerbationen und dem Nachweis einer nicht-vollständig reversiblen obstruktiven Ventilationsstörung, welche mittels einer differenzierten Lungenfunktionsanalyse anhand von Spirometrie, Fluss-Volumen-Diagramm oder Bodyplethysmographie ermittelt werden kann. Gesicherte Kenngrößen zur Beurteilung einer COPD sind die

1 Einleitung

Messung der Einsekundenkapazität (FEV_1), der inspiratorischen Vitalkapazität (VC) und die Bestimmung des Tiffeneau-Index (FEV_1/VC). Eine Obstruktion ist mit einem Wert $FEV_1/VC < 70\%$ gesichert. Zur Abklärung eines Lungenemphysems können in der Spirometrie die funktionelle Residualkapazität (FRC) und in der Bodyplethysmographie das Residualvolumen (RV) und das intrathorakale Gasvolumen (ITGV) herangezogen werden. Für die Beurteilung des Schweregrades eines Emphysems eignet sich die CO-Diffusionskapazität.

Um ein Asthma bronchiale von einer COPD differenzieren zu können, kann der Bronchospasmo-lysetest genutzt werden, bei dem die Reversibilität der Atemwegsobstruktion geprüft wird. Ändert sich die FEV_1 um weniger als 12% und ist kleiner als 200ml, hilft es jedoch nicht ein Asthma bronchiale von einer COPD eindeutig zu unterscheiden, da das Ausmaß der Reversibilität nach Bronchodilatorinhalation im zeitlichen Verlauf wechselt und somit nicht zur Phänotypisierung beiträgt. Die COPD kann lediglich bei voller Reversibilität der Obstruktion ausgeschlossen werden [101].

Nach den Leitlinien der *Deutschen Atemwegsliga* und der *Deutschen Gesellschaft für Pneumologie* erfolgt die Diagnostik der COPD mit folgenden Untersuchungen [101]:

Anhand der körperlichen Untersuchung können während der Inspektion ein Fassthorax, eine Zyanose oder Trommelschlägelfinger festgestellt werden. Zusätzlich ist eine Auskultation mit expiratorischem Giemen bei obstruktiver Bronchitis und ein deutlich abgeschwächtes Atemgeräusch bei Lungenemphysem (*silent chest*) möglich. Mittels Perkussion kann ein hypersonorer Klopfschall und eine Einschränkung der Atemverschieblichkeit eruiert werden. Mit Hilfe der Blutgasanalyse (BGA) ist die Gasaustauschfunktion (Oxygenierung: pO_2 und Ventilation: pCO_2) der Lunge in Ruhe und unter Belastung (6-Minuten-Gehtest, Fahrradergometer, u. a.) quantifizierbar. Im Blutbild finden sich bei Exazerbation häufig eine Erhöhung des CRPs und eine Leukozytose.

In der bildgebenden Diagnostik ist ein Lungenemphysem durch eine Röntgen-Thorax-Übersicht oder eine Computertomographie (CT) zu eruieren. Merkmale sind horizontal verlaufende Rippen, weite Interkostalräume, ein tief stehendes, abgeflachtes Zwerchfell sowie eine erniedrigte Dichte des Lungenparenchyms. Außerdem können Elektrokardiographie (EKG) und Echokardiographie eingesetzt werden, um eine mögliche begleitende Rechtsherzbelastung zu diagnostizieren [4].

1.1.6 Klassifikation

Die Klassifikation der COPD wird nach der COPD-Schweregradeinteilung nach GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) definiert. Vereinfachend wurde bis 2011 die Definition einer Obstruktion anhand spezifisch spirometrischer Grenzwerte (Verhältnis von FEV_1 zu VC $< 70\%$ nach Broncholyse) genutzt. Diese Klassifikation ist in Tabelle 1.1 dargestellt. Obwohl diese Klassifikation geschlechts- und altersabhängig ist und mit zunehmendem Alter (ab 40 Jahren) zu häufig falsch-positiven Werten führt, wird sie weiterhin zur Klassifikation der Stadieneinteilung der Atemflussbehinderung verwendet [41,101].

GOLD-Klasse	Schweregrad der Abflussbehinderung	Kriterien	Symptome
GOLD 0	Risikopatient	Normale Spirometrie	Chronischer Husten, Auswurf
GOLD 1	Leicht	$FEV_1 > 80\%$ des Sollwerts	Mit/ohne Husten, Auswurf
		$FEV_1/VC < 70\%$	
GOLD 2	Mittel	$FEV_1 50 - 79\%$ des Sollwerts	Mit/ohne chronischem Husten, Auswurf, Dyspnoe
		$FEV_1/VC < 70\%$	
GOLD 3	Schwer	$FEV_1 30 - 49\%$ des Sollwerts	Mit/ohne chronischem Husten, Auswurf, Dyspnoe
		$FEV_1/VC < 70\%$	
GOLD 4	Sehr schwer	$FEV_1 < 30\%$ des Sollwerts	
		$FEV_1 < 50\%$ des Sollwerts mit chronisch respiratorischer Insuffizienz	
		$FEV_1/VC < 70\%$	

Tabelle 1.1 | COPD-Schweregradeinteilung nach GOLD bis 2011 (nach bronchodilatatorischer FEV_1).

Mit dem in Tabelle 1.2 dargestellten ABCD-Schema der GOLD-Klassifikation wurde das GOLD-Dokument im Jahre 2011 grundlegend erneuert. Dieses neue Schema berücksichtigt nicht nur die Obstruktionsausprägung (Lungenfunktion) und die Anzahl an Exazerbationen und Krankenhausaufnahmen im Jahr, sondern auch patientenrelevante, symptomatische Kriterien, welche die körperliche Belastbarkeit und Dyspnoe widerspiegeln und durch Fragebögen, wie in Tabelle 1.3 (*Modified British Medical Research Council Score* (mMRC)) und in Tabelle 1.4 (*COPD Assessment Test* (CAT)) dargestellt, erfasst werden. Ein weiterer Fragebogen zur Erfassung der Symptome ist der *COPD Control Questionnaire* (CCQ)-Fragebogen [93].

Aktuell verliert die Spirometrie immer mehr ihre Bedeutung für den Behandlungsplan, da die Lungenfunktion für die/den individuelle/n Patientin/Patienten keine gute Korrelation mit Symptomen, Leistungseinschränkung, Komorbidität und Gesundheitszustand zeigt. Im Jahr 2017 erfolgte gemäß GOLD-Report 2017 eine weitere Revision, wonach die Lungenfunktion von den anderen Kriterien getrennt betrachtet wird, um eine Individualisierung der Therapie gewährleisten zu können [3, 26, 101]. Hierbei wird die Abschätzung des Exazerbationsrisikos auf der Grundlage der Exazerbationshistorie und die Evaluation der Symptomatik als Basis für die Wahl der medikamentösen Therapie empfohlen.

Patientengruppe	GOLD-Klasse	Exazerbation/Jahr ¹	Klinische Symptomatik
A	1 – 2	≤ 1 Ambulant behandelt	Wenig symptomatisch mMRC < 2 CAT < 10
B			Stark symptomatisch mMRC ≥ 2 CAT ≥ 10
C	3 – 4	≥ 2 oder 1 mit stationärer Behandlung	Wenig symptomatisch mMRC < 2 CAT < 10
D			Stark symptomatisch mMRC ≥ 2 CAT ≥ 10

Tabelle 1.2 | COPD-Schweregradeinteilung nach dem ABCD-Schema der GOLD-Klassifikation mit *Modified British Medical Research Council Score* (mMRC) und *COPD Assessment Test* (CAT) [41, 101].

Modifizierte MRC-Dyspnoe-Skala

Bitte kreuzen Sie das auf Sie zutreffende Kästchen an
(nur ein Kästchen)
(Grade 0 – 4)

mMRC-Grad 0	Atemnot nur bei schwerer Anstrengung.	
mMRC-Grad 1	Atemnot nur beim schnellen Gehen in der Ebene oder Bergaufgehen mit leichter Steigung.	
mMRC-Grad 2	Langsameres Gehen in der Ebene als Gleichaltrige wegen Atemnot oder Pausen beim Gehen in der Ebene in selbst gewählter Geschwindigkeit wegen Atemnot.	
mMRC-Grad 3	Pause beim Gehen in der Ebene wegen Atemnot nach etwa 100 Metern oder nach wenigen Minuten.	
mMRC-Grad 4	Wegen Atemnot kein Verlassen des Hauses möglich oder Atemnot beim An- oder Auskleiden.	

Die Grade 2 bis 4 stehen für eine verstärkte Symptomatik und bedingen die Schweregrade B (bei niedrigem Risiko für Exazerbationen) beziehungsweise D (bei hohem Risiko).

Tabelle 1.3 | *Modified British Medical Research Council Score* (mMRC)-Dyspnoe-Skala [27].

¹Eine oder mehrere Exazerbationen im Jahr mit stationärer Behandlung werden als hohes Risiko bewertet (C oder D).

COPD Assessment Test (CAT)

Bitte kreuzen Sie unten bei jeder Aussage die Zahl an,
die Ihren momentanen Zustand am besten beschreibt.

Wählen Sie für jede Frage nur eine Antwort.

Beispiel: „Ich bin glücklich.“ 0 ☒ 2 3 4 5 „Ich bin sehr traurig.“

Zustand	Zahl						Zustand	Punkte
Ich huste nie.	0	1	2	3	4	5	Ich huste ständig.	
Ich bin überhaupt nicht verschleimt.	0	1	2	3	4	5	Ich bin völlig verschleimt.	
Ich spüre keinerlei Engegefühl in der Brust.	0	1	2	3	4	5	Ich spüre ein sehr starkes Engegefühl in der Brust.	
Wenn ich bergauf oder eine Treppe hinaufgehe, komme ich nicht außer Atem.	0	1	2	3	4	5	Wenn ich bergauf oder eine Treppe hinaufgehe, komme ich sehr außer Atem.	
Ich bin bei meinen häuslichen Aktivitäten nicht eingeschränkt.	0	1	2	3	4	5	Ich bin bei meinen häuslichen Aktivitäten sehr stark eingeschränkt.	
Ich habe keine Bedenken, trotz meiner Lungenerkrankung das Haus zu verlassen.	0	1	2	3	4	5	Ich habe wegen meiner Lungenerkrankung große Bedenken, das Haus zu verlassen.	
Ich schlafe tief und fest.	0	1	2	3	4	5	Wegen meiner Lungenerkrankung schlafe ich nicht tief und fest.	
Ich bin voller Energie.	0	1	2	3	4	5	Ich habe überhaupt keine Energie.	

Tabelle 1.4 | COPD Assessment Test (CAT) [47]. Dieser Fragebogen kann den COPD-Patientinnen und -Patienten vorgelegt werden, um die Auswirkungen der COPD auf das Wohlbefinden und tägliche Leben festzustellen. Mit dem Ausfüllen des Fragebogens kann die Symptomatik in Form von Punktwerten (0–40) quantifiziert werden.

1.1.7 Therapie

Die COPD ist eine progredient verlaufende, nicht heilbare Erkrankung. Eine frühzeitige therapeutische Behandlung ist dennoch essentiell, da somit Symptome gelindert, die Lebensqualität deutlich verbessert und die Krankheitsprogression verlangsamt werden kann [4]. Das Resultat der verschiedenen Behandlungssäulen soll das Ausschalten der Risikofaktoren, das Reduzieren von Exazerbationshäufigkeit und -schwere, die Verbesserung der Belastungstoleranz und des Gesundheitszustandes sowie die konsequente Behandlung der Komorbiditäten sein [28,30,102]. Die Therapie der COPD wird schweregradabhängig intensiviert. Die verschiedenen Behandlungssäulen inkludieren Prävention, nichtmedikamentöse, medikamentöse, apparative und operative Therapie. Darüber hinaus ist die pneumologische Rehabilitation ein wichtiger Faktor für den langfristigen Behandlungsplan [101].

Prävention

Wichtigstes Ziel der Prävention ist die Reduktion inhalativer Noxen. Besonders die Tabakentwöhnung ist eine der wichtigsten Maßnahmen, um die Progredienz der Erkrankung und insbesondere die damit verbundene FEV₁-Verschlechterung zu verzögern und die Mortalität zu senken [108]. Nach der im Jahr 2018 erschienenen Leitlinie der Atemwegsliga können langzeitige Abstinenzraten von über 25 % durch verhaltenstherapeutische Maßnahmen und begleitende Pharmakotherapie mit Nikotinersatzstoffen erreicht werden [101]. Patientinnen und Patienten, die beruflich durch inhalative Noxen exponiert sind oder Passivraucherinnen und -raucher, sollten geschützt werden. Weitere präventive Maßnahmen sind besonders bei älteren Patientinnen und Patienten die Influenza- und Pneumokokkenschutzimpfungen [4]. Eine Osteoporose-Prophylaxe ist bei oftmals wiederholter systemischer Glukokortikoid-Therapie von großer Bedeutung [41].

Nichtmedikamentöse Therapie

Einen besonderen Stellenwert in der Therapie der COPD haben die nichtmedikamentösen Therapieformen. Mit zunehmendem Schweregrad der COPD nimmt auch die Belastungsdyspnoe zu. Dies hat zur Folge, dass aufgrund von Dekonditionierung von Herz, Kreislauf und Muskulatur die körperliche Belastbarkeit abnimmt. Folglich kommt es zu einer Abnahme der Lebensqualität mit körperlichem Schonungsverhalten, Immobilität, Depression und sozialer Isolation, die wiederum eine Verstärkung der Belastungsdyspnoe fördert. Um dieser Spirale zu entkommen, werden nichtmedikamentöse Therapieformen, wie Patientenschulung, rehabilitative Maßnahmen, Atemgymnastik, körperliches Training, Physiotherapie und Ernährungsberatung, eingesetzt [101].

Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie der COPD erfolgt schweregradabhängig, wie in Tabelle 1.5 dargestellt. Sie ermöglicht eine Reduktion der Häufigkeit an Exazerbationen und verbessert die Lungenfunktion, Lebensqualität und Leistungsfähigkeit. Die Therapie erfolgt häufig über verschiedene Inhalationsgeräte, deren Anwendung von den Patientinnen und Patienten erlernt und angepasst werden muss. Die wichtigsten Medikamente sind Bronchodilatoren (schnellwirksame oder langwirksame inhalative Anticholinergika und β_2 -Sympathomimetika), Glukokortikosteroide, Mukolytika, Theophyllin und Antibiotika [41].

	Patientengruppe			
	A	B	C	D
Erste Wahl	SABA oder LABA	LAMA oder LABA	LAMA	LAMA + LABA
Bei weiteren Exazerbationen oder unzureichender Symptomkontrolle		LAMA + LABA	LAMA + LABA oder LABA und ICS	LAMA + LABA + ICS oder + Roflumilast

Tabelle 1.5 | Medikamentöser Therapie-Algorithmus gemäß Herold (2019) [41].

Abkürzungen:

SABA / LABA: *Short-acting / Long-acting β_2 -agonist* (Bronchodilatoren);

SAMA / LAMA: *Short-acting / Long-acting muscarinic antagonist* (Anticholinergika);

ICS: Inhalative Glukokortikosteroide.

Long-Term Oxygen Therapy (LTOT) / Langzeitsauerstofftherapie

Zu den apparativen Therapieformen zählen neben der nicht-invasiven Beatmung (NIV) auch die *Long-Term Oxygen Therapy* (LTOT) / Langzeitsauerstofftherapie. Patientinnen und Patienten mit chronischer Hypoxämie und chronischer respiratorischer Insuffizienz im Stadium IV profitieren von einer Langzeitbehandlung mit Sauerstoff bei einer Anwendung von 16–24 Stunden pro Tag. Sie verlängert die Überlebenszeit und verbessert die Belastungsintensität bzw. -dauer [16, 56, 60]. Die Indikation für eine Langzeitsauerstofftherapie besteht, wenn eine chronische Hypoxämie trotz optimaler Therapie und Vermeidung inhalativer Noxen zu diagnostizieren ist. Absolute Kontraindikationen für eine Sauerstofftherapie existieren nicht [63].

Ziel der Behandlung ist eine Anhebung des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks auf Werte über 60 mmHg. Dies hat positive Auswirkungen auf pulmonale Hypertonie, Belastbarkeit und Atemmechanik. Die Abnahme der Atemnot bei einer Langzeitsauerstofftherapie wird durch eine Abnahme der dynamischen Hyperinflation, des Atemminutenvolumens und der reflektorischen Vasokonstriktion pulmonalarterieller Gefäße bei Hypoxie hervorgerufen. Dadurch wird die

1 Einleitung

Hämodynamik positiv beeinflusst [54]. Werden des Weiteren mobile Sauerstoffzufuhrsysteme für die Langzeitsauerstofftherapie verwendet, wird zusätzlich die Lebensqualität wesentlich verbessert.

Operative Therapie

Bei COPD-Patientinnen und -Patienten im Stadium IV und ausbleibendem Therapieerfolg kann die Indikation zur operativen Therapie gestellt werden. Hierzu zählen die Bullektomie, die operative oder endoskopische Lungenvolumenreduktion und die Lungentransplantation. Eine präoperative Diagnostik ist dabei von entscheidender Bedeutung, welche beispielsweise Lungenfunktionstests, eine arterielle Blutgasanalyse, Messung der CO-Diffusionskapazität, eine Bronchoskopie, ein Lungen-Perfusionsszintigramm und eine Computertomographie des Thorax umfassen sollte [101].

Die Indikation zur Bullektomie stellt sich, wenn im Rahmen der COPD begleitende Hämoptysen, rezidivierende Infektionen oder Bulae, die größer als ein Drittel eines Lungenflügels sind und bereits Nachbargewebe komprimieren, auftreten. Dabei muss in der präoperativen Diagnostik die Lungenkomprimierbarkeit nachgewiesen, eine signifikante Hypoxämie ausgeschlossen und die Diffusionskapazität nur mäßig vermindert sein. Die Bullektomie findet im Rahmen der video-assistierten Thorakoskopie oder der offenen Thorakotomie statt. Ziel ist es, die Lungenfunktion zu verbessern und die Dyspnoe zu vermindern [46, 83, 101].

Eine operative Lungenvolumenreduktion (LVRS) kann bei ausgeprägtem Lungenemphysem indiziert sein. Hierbei werden stark emphysematöse Lungenabschnitte reseziert, um die Überblähung zu minimieren, die Lungenfunktion und Dyspnoe zu verbessern und Exazerbationen zu reduzieren. Eine Lungentransplantation erfolgt bei terminalem Lungenversagen, wenn unter anderem Malignome, chronische Leber- und Niereninsuffizienz sowie Deformitäten von Thorax und Wirbelsäule ausgeschlossen werden können. Die Indikation zur LVRS und Lungentransplantation erfolgt dabei nur, wenn eine präoperative Rehabilitation durchgeführt wurde und alle medikamentösen und nichtmedikamentösen Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft sind [101].

Eine weitere therapeutische Option stellt die endoskopische Lungenvolumenreduktion (ELVR) bei fortgeschrittenem Lungenemphysem mit einer FEV_1 von kleiner als 45 % des Solls nach Bronchodilatorgabe und einem Residualvolumen von über 175–200 % des Solls dar. Zu den ELVR-Methoden zählen beispielsweise die reversible Ventilimplantation und die teilreversible Coil-Implantation. Bei der Ventilimplantation werden mittels Kathetersystem über ein flexibles Bronchoskop Einwegventile in den stark emphysematös destruierten Lungenabschnitt implantiert, um den inspiratorischen Lufteinstrom zu blockieren und somit das Lungenvolumen zu reduzieren. Ziel ist es, die Zwerchfellbeweglichkeit, die Lungenüberblähung und die Atemmechanik zu verbessern. Die Coil-Implantation ist ein nichtblockierendes Verfahren bei dem Nitinol-Coils in stark emphysematöse Lungenlappen eingebracht werden. Durch die erfolgte Torquierung der Bronchien entsteht die Lungenvolumenreduktion und ermöglicht eine

Verbesserung der elastischen Rückstellkräfte. Die ELVR erfordert insgesamt jedoch aufgrund nur wenig randomisierten kontrollierten Studien für ELVR-Techniken besondere und adäquate Behandlungen, die im Rahmen von Studien, klinischen Registern und ausgewählten geeigneten Zentren durchgeführt werden sollten [35, 101].

Pneumologische Rehabilitation

Die pneumologische Rehabilitation ist ein wichtiges, umfassendes, interdisziplinäres Behandlungsmanagement in der langfristigen Therapie der COPD. Sie erfolgt sowohl ab einem Schweregrad 2 bzw. bei Patientengruppen B, C und D als auch in höherem Lebensalter in ambulanter und stationärer Behandlung. Ziele der Rehabilitation sind die Linderung der Funktionseinschränkungen sowie der physischen und psychischen Beeinträchtigungen, die Steigerung der beruflichen und persönlichen Lebensqualität mit Wiedererhalt der körperlichen Leistungsfähigkeit und die Förderung der aktiven Teilnahme am gesellschaftlichen Leben und der sozialen Wiedereingliederung [101]. Dieses Therapiekonzept erfordert die interdisziplinäre Zusammenarbeit von Ärzten, Physiologen, Psychologen, Pflegepersonal, Ernährungsberatern, Sozialarbeitern, Sportwissenschaftlern und Ergotherapeuten, um die Komponenten des Rehabilitationsprogramms zu erfüllen. Hierzu zählen die Optimierung der medikamentösen Therapie, körperliches Training, Tabakentwöhnung, soziale und psychosoziale Betreuung, Patientenschulung, Ernährungsberatung, Atemphysiotherapien und Entspannungsverfahren, et cetera [99].

Die pneumologische Rehabilitation zeigt insgesamt eine zunehmende Evidenz in der Effektivität und klinischen Relevanz der COPD [78]. Viele Studien belegen, dass schon alleiniges Krafttraining einen positiven Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung zeigt [75, 97]. Besonders Personen mit geringer körperlicher Leistungsfähigkeit profitieren von Rehabilitationsmaßnahmen, insbesondere bei einer Kombination von Kraft- und Ausdauertraining. Durch eine umfassende multimodale pneumologische Rehabilitation werden auch Komorbiditäten mitbehandelt. Dadurch können Re-Hospitalisierungen vermieden und die Mortalität signifikant gesenkt werden [51].

Komorbiditäten und Komplikationen

Im Verlauf der Erkrankung kommt es häufig zu Komorbiditäten bzw. systemischen Manifestationen, welche zu einer ausgeprägten Verstärkung der klinischen Auswirkungen der COPD führen und einen wesentlichen Einfluss auf die Mortalität haben [7]. Zu diesen Komorbiditäten gehören beispielsweise kardiovaskuläre (koronare Herzkrankheit, arterielle Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Myokardinfarkt) [68], respiratorische (Bronchialkarzinom, Bronchiektasen) [49, 71], endokrinologische (Metabolisches Syndrom, Diabetes mellitus Typ II, Osteoporose) und psychische Erkrankungen (Depressionen, Angstzustände oder Panikstörungen) [52, 107]. Zusätzlich können Schlafapnoe und Harninkontinenz begleitende Faktoren der COPD sein [84].

Prognostische Bedeutung

Die Prognose der COPD ist vom Diagnosezeitpunkt und der leitliniengerechten Therapie abhängig. Die Erkrankung wird häufig erst in den GOLD-Stadien III oder IV diagnostiziert. Die Prognose hierfür ist durch eine reduzierte Lebenserwartung gekennzeichnet. Ein ungünstiger Verlauf zeichnet sich besonders durch Fortbestehen des Tabakkonsums, häufige Exazerbationen, hohes Alter, Hyperkapnie, schwere Komorbiditäten, wie Herzinsuffizienz oder Diabetes mellitus, und bestehende langfristige Therapie mit oralen Glukokortikosteroiden aus [41]. Dagegen verlängert eine therapeutische Maßnahme mit Langzeitsauerstofftherapie die Überlebenszeit maßgeblich und verbessert so die Prognose.

Für eine Beurteilung der Prognose der COPD wird der in Tabelle 1.6 dargestellte BODE-Index von Celli et al. (2004) [14] verwendet. Hierbei werden nicht nur die alleinige Verwendung von FEV_1 sondern auch vielfältige Erscheinungsformen der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung abgebildet. Der BODE-Index kombiniert vier unabhängige Mortalitätsparameter, wodurch sich die Prognose mit einem Punktwertsystem von 0 (niedriges Mortalitätsrisiko) bis 10 (hohes Mortalitätsrisiko) beurteilen lässt [15].

Parameter	Punkte			
	0	1	2	3
BMI (kg/m^2)	> 21	≤ 21		
Obstruktion, FEV_1 (% vom Soll)	≥ 65	50 – 64	36 – 49	≤ 35
Dyspnoe (mMRC-Punkte)	0 – 1	2	3	4
Exercise (m) (Körperliche Belastbarkeit im 6-Minuten-Gehtest)	≥ 350	250 – 349	150 – 249	≤ 149

Tabelle 1.6 | BODE-Index [41]. Dieser dient der Beurteilung der Prognose der COPD. Hierbei indizieren 0 Punkte ein niedriges und 10 Punkte ein hohes Mortalitätsrisiko.

1.2 Respiratorische Insuffizienz

Im fortgeschrittenen Stadium der COPD entwickelt sich häufig durch zunehmenden emphysematischen Ausbau und Verlust der effektiven Diffusionsfläche die Komplikation einer respiratorischen Insuffizienz.

1.2.1 Definition

Die respiratorische Insuffizienz ist eine Störung des respiratorischen Systems, welche aus der Lunge (Bronchien und Alveolen für den Gasaustausch) und der Atempumpe (Brustkorb, Atemmuskulatur, Atemzentrum mit neuralen Verbindungen) besteht. Beide Anteile des respiratorischen Systems (Lunge und Atempumpe) unterliegen unabhängig voneinander unterschiedlichen Störgrößen. Entsprechend der beiden Anteile wird zwischen zwei verschiedenen Formen der respiratorischen Insuffizienz unterschieden: die pulmonale Insuffizienz (Lungenparenchymversagen) und die ventilatorische Insuffizienz (Atempumpversagen) [41].

Im Verlauf der COPD kann sich zunächst eine pulmonale Insuffizienz und anschließend eine zusätzliche ventilatorische Insuffizienz durch Atempumpversagen entwickeln.

1.2.2 Pulmonale Insuffizienz

Die pulmonale Insuffizienz wird durch Erkrankungen der Lunge bzw. der Bronchien (beispielsweise entzündliche Lungeninfiltrate, Lungenembolie, interstitielle Lungenkrankheiten oder angeborene arteriovenöse Fistel) ausgelöst. Dabei entsteht durch ein Missverhältnis von Ventilation und Perfusion, durch Diffusionsstörungen oder ganz selten durch arteriovenöse Shunts eine Hypoxämie. Es kommt zu einer Veränderung der Blutgaswerte mit einer respiratorischen Partialinsuffizienz (Hypoxämische respiratorische Insuffizienz, Typ I). Der Sauerstoffpartialdruck (pO_2) ist erniedrigt, da Sauerstoff eine wesentlich schlechtere Diffusionsleitfähigkeit besitzt als Kohlendioxid. Der Wert des Kohlendioxidpartialdrucks (pCO_2) bleibt dagegen unverändert oder kann etwas erniedrigt sein. Therapeutisch eignet sich durch die primäre hypoxische Insuffizienz eine Sauerstofftherapie [41].

1.2.3 Ventilatorische Insuffizienz

Die ventilatorische Insuffizienz ist durch Störungen der Atempumpe gekennzeichnet. Diese Beeinträchtigungen können beispielsweise durch Atemregulationsstörungen, Störungen des Rückenmarks, neuromuskuläre Erkrankungen, Obstruktion der oberen Luftwege oder Erkrankungen von Thoraxwand oder Pleura ausgelöst werden. Dabei entsteht eine ineffektive alveoläre Ventilation, die blutgasanalytisch primär zu einem erhöhten arteriellen Kohlendioxidpartialdruck (pCO_2) und sekundär zu einer Hypoxämie führt (Hyperkapnische respiratorische Insuffizienz, Typ II). Eine Monotherapie mit Sauerstoffgabe ist nicht effizient genug, da hierdurch eine weitere Störung der Atemregulation hervorgerufen werden kann. Durch die vorhandene Hyperkapnie kann eine unkontrollierte Sauerstoffgabe zu einem Absenken der Sauerstoffregulation führen und einen weiteren Anstieg des Kohlendioxidpartialdrucks verursachen. Therapeutisch sollte also bei einer ventilatorischen Insuffizienz die Ventilation durch Beatmung oder Atemhilfen unterstützt werden. Dies kann durch nicht-invasive Techniken, wie zeitgesteuerte BiPAP-Beatmung (*Bilevel Positive Airway Pressure*), erfolgen [41].

Eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr hat sich bei hypoxämischen COPD-Patientinnen und -Patienten schon seit vielen Jahren als effektiv erwiesen. Diese führt zu einer Erhöhung der Sauerstoffversorgung, der Belastungsfähigkeit, der Verringerung der Atemnot und somit zu einer Verlängerung der Überlebenszeit [60]. Insbesondere kleine, tragbare Sauerstoffzufuhrsysteme erhöhen die Lebensqualität und erlauben eine bessere Mobilität.

In der klinischen Praxis werden zwei unterschiedliche tragbare Sauerstoffzufuhrsysteme verwendet: das Dauerflusssystem (*Continuous-oxygen-flow system* (CF)) und das Demandsystem (*Demand-oxygen-delivery system* (DD)). Das Dauerflusssystem geht mit erheblich höherem Verbrauch von Sauerstoff einher, weil der Sauerstoff sowohl während der Ein- als auch während der Ausatmung freigesetzt wird. Das Demandsystem, das nur nach inspiratorisch nasaler Triggerung durch die Patientin oder den Patienten Sauerstoff als Bolus freisetzt, spart Sauerstoff ein und kann zu einer vergleichbaren Sauerstoffsättigung bei COPD-Patientinnen und -Patienten in Ruhe führen [59]. Darüber hinaus kann das geringere Gewicht eines Demandsystems und dessen längere Nutzungsdauer Patientinnen und Patienten ein besseres Aktivitätsniveau und eine höhere Mobilität im täglichen Leben ermöglichen. Allerdings könnten Demandsysteme möglicherweise nicht effizient genug sein, um die Atemanforderungen bei körperlicher Aktivität ausreichend zu erfüllen.

Bei Patientinnen und Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) gibt es bislang nur vereinzelte Studien, welche die Effekte einer speziellen Sauerstoffzufuhr bei körperlicher Belastung zeigen konnten. In einem kürzlich veröffentlichten Übersichtsartikel wurden 10 Studien zusammengefasst, in denen Dauerfluss- und Demandsysteme bei 152 COPD-Patientinnen und -Patienten miteinander verglichen wurden [34]. Insgesamt wurde die Qualität der Studie allerdings als nicht ausreichend eingestuft.

In einer Studie von Roberts et al. (1996) wurde die Wirksamkeit eines Demandsystems mit der des Dauerflusssystems bei 15 COPD-Patientinnen und -Patienten unter Belastung verglichen [79]. Allerdings wurde hier die Belastung in Form eines 6-Minuten-Gehtests durchgeführt, der keine differenzierte Standardisierung der Belastung zulässt. Eine weitere Studie

von Fuhrmann et al. (2004) untersuchte vier unterschiedliche Demandsysteme in Ruhe und während eines 6-Minuten-Gehtests [24]. Der Nachteil dieser Studie war neben der kleinen Fallzahl von nur 9 Probandinnen und Probanden, dass diese nicht ausreichend belastet wurden, um einen aussagekräftigen Vergleich der Sauerstoffsättigung unter Belastung zu erhalten. Die subjektive Atemnot während des 6-Minuten-Gehtests lag in dieser Studie lediglich bei 2 auf der BORG-Skala von 0 bis 10, womit die Belastung nicht alltagsrelevant war.

Insgesamt existieren zwar bereits viele Untersuchungen bei COPD-Patientinnen und -Patienten, in denen der Effekt des Dauerflusssystems unter körperlicher Belastung untersucht wurde, jedoch gibt es bislang noch keine Studien, in denen diese beiden Sauerstoffzufuhrsysteme bei einem geeigneten Kollektiv mit ausreichender Fallzahl und unter standardisierten Testbedingungen untersucht wurden.

2.1 Fragestellung

Ausgehend von den vorgenannten Studien sollen in dieser Arbeit die Effekte der zusätzlichen Sauerstoffzufuhr über ein Demandsystem im Vergleich zum Dauerflusssystem unter standardisierten und einheitlichen körperlichen Belastungsbedingungen in einer großen Kohorte hypoxämischer COPD-Patientinnen und -Patienten untersucht werden. Hierbei stellt sich die Frage, ob es hinsichtlich der Sauerstoffsättigung und weiterer Zielgrößen einen Unterschied zwischen den beiden tragbaren Sauerstoffzufuhrsystemen gibt.

2.2 Zielgrößen

Primäre Zielgröße ist die Sauerstoffsättigung zur Isotime während des *Endurance Shuttle Walking Tests* (ESWT). Weiterhin wird diese auch zur Baseline sowie zu den Zeiten von 20 %, 40 %, 60 % und 80 % der Isotime unter Belastung bestimmt. Sekundäre Zielgrößen sind Werte wie transkutaner Kohlendioxidpartialdruck und Pulsfrequenz, die mit dem in Abschnitt 2.5.2 beschriebenen *SENTEC Digital Monitoring System* [86] gemessen werden. Zusätzlich gehören die Atemfrequenz, welche mittels des in Abschnitt 2.5.3 näher erläuterten *NOX MEDICAL Nox T3 Portable Sleep Monitors* aufgezeichnet wird, die Dyspnoe, die mit Hilfe der BORG-Skala ermittelt wird, und die Gehstrecke zu den sekundären Zielgrößen. Diese Werte werden während des ESWTs bestimmt.

Darüber hinaus werden alle Probandinnen und Probanden auf Nebenzielparameter unterteilt und gesondert analysiert, um mögliche Prädiktoren für die Benutzung eines bestimmten Sauerstoffzufuhrsystems herauszukristallisieren. Die berücksichtigten Nebenzielparameter sind das Geschlecht, der Body-Mass-Index (BMI) und die Verwendung eines Rollators.

2.3 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine monozentrische, randomisierte, einfach verblindete, kontrollierte Crossover-Studie. Zur Auswertung wurde der Statistiker für die Gruppenzuordnung verblindet.

2.3.1 Patientenkollektiv

Die vorliegende Studie wurde in der *Schön Klinik Berchtesgadener Land* in Schönau am Königssee im Zeitraum von Februar 2016 bis August 2017 durchgeführt. Insgesamt nahmen 77 Patientinnen und Patienten an der Studie teil, die sich stationär in einem dreiwöchigen, multidisziplinären pneumologischen Rehabilitationsprogramm befanden.

2.3.2 Einschlusskriterien

Es wurden hypoxämische COPD-Patientinnen und -Patienten im GOLD-Stadium III oder IV und im Alter zwischen 40 und 75 Jahren, welche sich in stationärer Rehabilitationsbehandlung in der *Schön Klinik Berchtesgadener Land* befanden, ausgewählt und eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Ein pO_2 -Wert von kleiner als 60mmHg in Ruhe oder bei Belastung bei Normokapnie und eine bekannte Langzeitsauerstofftherapie waren Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie.

2.3.3 Ausschlusskriterien

Aus der Studie wurden Patientinnen und Patienten mit allgemeinen Ausschlusskriterien für Belastungstests wie z. B. akutes Koronarsyndrom, akute Myo- oder Perikarditis, akute Lungenembolie, Lungeninfarkt, akute nicht kontrollierbare symptomatische Herzinsuffizienz oder Patientinnen und Patienten mit akuten Infektzeichen, die eine Belastungsuntersuchung nicht sinnvoll erscheinen lassen, ausgeschlossen. Orthopädische, neurologische oder sonstige Komorbiditäten, welche die Patientinnen und Patienten in ihrer Gehfähigkeit erheblich einschränkten, waren zusätzliche Kriterien für einen Ausschluss aus der Studie.

2.3.4 Abbruchkriterien

Ein Studienverlauf wurde abgebrochen, wenn es Verstöße gegen den Studienablauf gab. Dazu gehörte beispielsweise eine mangelnde Compliance. Eine akute Exazerbation bzw. ein akuter Infekt mit gravierenden Symptomen länger als 3 Tage und/oder der Notwendigkeit der wesentlichen medikamentösen Therapieänderung führten ebenfalls zum Abbruch der Studie.

2 Methodik

Es stand den Patientinnen und Patienten frei, jederzeit und ohne Angabe von Gründen aus der Studie auszusteigen. In diesem Fall wurde dies dokumentiert und führte zu keinen weiteren Folgen für die Patientinnen und Patienten. Ein *Steering-* oder *Safety Committee* erschien bei dieser Studienform nicht notwendig. Insgesamt haben 7 Probandinnen und Probanden die Studie abgebrochen.

2.3.5 Einverständniserklärung

Nach ausführlicher Aufklärung zur Studienteilnahme haben alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer eine schriftliche Einverständniserklärung unterzeichnet.

2.3.6 Ethikantrag

Für die durchgeführte Studie liegt ein positives Votum der Ethik-Kommission der *Bayerischen Landesärztekammer* mit Nummer 15137 vor. Die Studie wurde in *Clinical Trials* unter der Identifizierungsnummer NCT02744170 registriert [53].

2.3.7 Nutzen-Risiko-Abwägung

Die Patientinnen und Patienten absolvierten die Gehtests mit entsprechender Sauerstoffzufuhr zusätzlich zu ihrem normalen Rehabilitationsprogramm. Die durchgeführten Belastungstests gehören zum internationalen Standard der Feldtests für Patientinnen und Patienten mit schwerer COPD. Gesundheitsgefährdende Ereignisse waren deshalb nicht zu erwarten. Dennoch war bei allen Trainingseinheiten und Messungen medizinisches Personal zur Anleitung und Hilfestellung zugegen, sodass eine optimale Patientenversorgung auch hier sichergestellt war.

2.4 Studienablauf

Im Folgenden wird detailliert auf den Studienablauf eingegangen. Dabei wird zunächst die Erhebung der Eingangsparameter beschrieben und ein Studienüberblick gegeben. Anschließend werden die Belastungstests, die Isotime und die einzelnen Sauerstoffzufuhrsysteme vorgestellt.

2.4.1 Eingangsparameter

Zu Beginn des Rehabilitationsaufenthalts wurde bei jeder Patientin und jedem Patienten eine körperliche Untersuchung und eine Anamnese durchgeführt. Unter anderem wurde hier der Gebrauch eines Rollators abgefragt. Weiterhin erfolgte die Bestimmung von Körpergröße und -gewicht, Body-Mass-Index, Geschlecht, Geburtsdatum und Alter. Anschließend fand die Bestimmung der Lungenfunktion mittels Bodyplethysmographie und Spirometrie mit den in Abschnitt 2.5.4 näher beschriebenen *Master Screen Body* und *Diffusion Single Breath* sowie eine Blutgasanalyse (BGA) bei Raumluft und Sauerstoffgabe mit dem in Abschnitt 2.5.5 beschriebenen Blutgasanalysator *Rapid Point 500* statt. Anhand der vorgenannten Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Patientinnen und Patienten der *Schön Klinik Berchtesgadener Land* rekrutiert und anschließend mündlich und schriftlich über den Studienablauf aufgeklärt.

2.4.2 Studienüberblick

Die Probandinnen und Probanden führten im Rahmen ihres dreiwöchigen, multidisziplinären Rehabilitationsprogramms drei zusätzliche Gehtests an drei aufeinanderfolgenden Tagen durch. Nach der Unterzeichnung der Einverständniserklärung erfolgte ein *Incremental Shuttle Walking Test* (ISWT). Frühestens 24 Stunden nach dem ISWT nahmen die Patientinnen und Patienten an zwei weiteren Belastungsgehtests (*Endurance Shuttle Walking Test* (ESWT)) mit zwei verschiedenen Sauerstoffzufuhrsystemen in randomisierter Reihenfolge und im zeitlichen Abstand von 24 Stunden teil. Abbildung 2.1 zeigt eine graphische Darstellung der Studiendurchführung mit den entsprechenden Sauerstoffzufuhrsystemen. Der in Tabelle 2.1 dargestellte Studienablauf veranschaulicht, welche Messungen mit welchen Geräten und an welchen Tagen durchgeführt wurden. An Tag 1 wurde vor dem ISWT eine Bodyplethysmographie, eine Spirometrie und eine Blutgasanalyse durchgeführt. Während des ISWTs wurde ein Pulsoxymeter verwendet, um die Sauerstoffsättigung und die Pulsfrequenz der Patientin oder des Patienten zu kontrollieren. An den Tagen 2 und 3 erfolgten die Messungen der Sauerstoffsättigung, des Kohlendioxidpartialdrucks und der Pulsfrequenz mittels des *SENTEC Digital Monitoring Systems* und die Messung der Atemfrequenz durch den *NOX MEDICAL Nox T3 Portable Sleep Monitor* während der ESWTs mit entsprechendem Sauerstoffzufuhrsystem. Nach allen Gehtests wurde zusätzlich die Dyspnoe anhand der BORG-Skala sowie die Gehstrecke und die Geschwindigkeit mit Hilfe der Applikation *FIT TESTS Beep* [62] bestimmt.

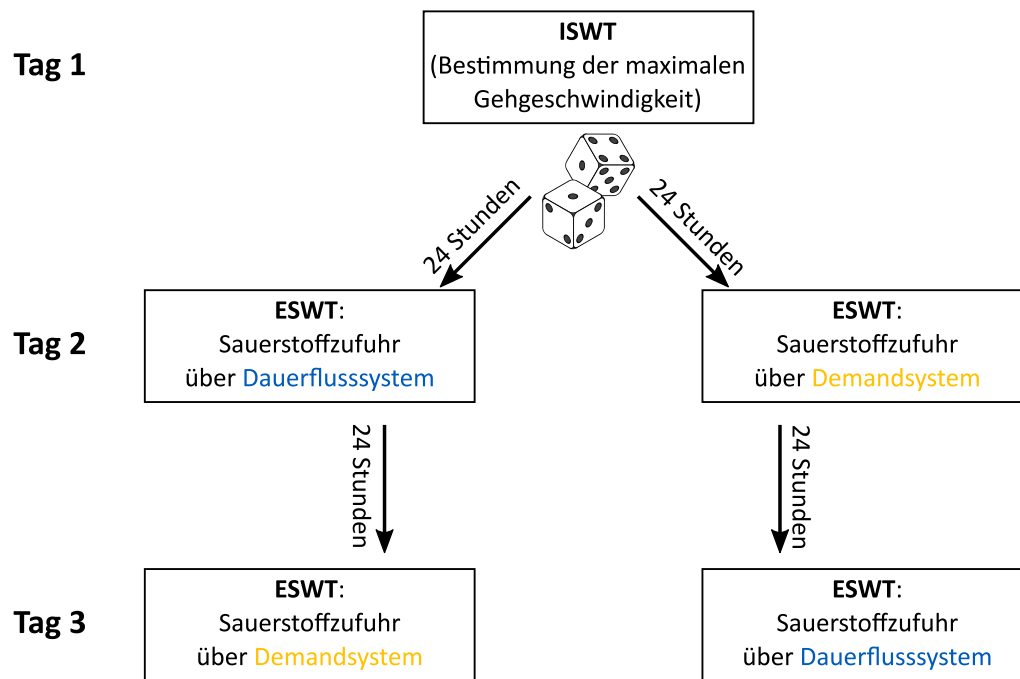


Abbildung 2.1 | Schematische Darstellung des Studiendesigns [36]. An Tag 1 erfolgt der ISWT mit Dauerflusssystem. Nach Randomisierung finden an den Tagen 2 und 3 die ESWTs mit den jeweiligen Sauerstoffzufuhrsystemen statt.

Messungen und Erhebungen	Tag 1	Tag 2	Tag 3
Bodyplethysmographie und Spirometrie mittels <i>Master Screen Body</i> und <i>Diffusion Single Breath</i>	✗		
BGA mittels <i>Rapid Point 500</i>	✗		
<i>Incremental Shuttle Walking Test (ISWT)</i>	✗		
Kontinuierliche Aufzeichnung von Pulsfrequenz und Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymeter während des ISWTs	✗		
Je 1x <i>Endurance Shuttle Walking Test (ESWT)</i> mit Dauerflusssystem oder Demandsystem		✗	✗
Kontinuierliche transkutane Aufnahme von Sauerstoffsättigung , Kohlendioxidpartialdruck und Pulsfrequenz mittels <i>SENTEC Digital Monitoring System</i> während der ESWTs		✗	✗
Daueraufzeichnung der Atemfrequenz mittels <i>Nox T3 Portable Sleep Monitor</i> während der ESWTs		✗	✗
Bestimmung von Gehstrecke und Geschwindigkeit mittels <i>FIT TESTS Beep-App</i>	✗	✗	✗
Bestimmung der Dyspnoe mittels BORG-Skala direkt nach den Gehtests	✗	✗	✗

Tabelle 2.1 | Übersicht über den Studienablauf. Die einzelnen Messungen und verwendeten Gerätesysteme werden den jeweiligen Studientagen zugeordnet.

2.4.3 Shuttle Walking Test

Der *Shuttle Walking Test* ist ein standardisiertes, kardiopulmonales Belastungsverfahren in Form eines Gehtests, der eine symptombegrenzte, maximale Leistung hervorruft und somit eine objektive Messung der Belastbarkeit bei Patientinnen und Patienten mit chronischen Atemwegsobstruktionen zulässt [18,87,89]. Im Vergleich zum 6-Minuten-Gehtest stellt der *Shuttle Walking Test* eine bessere Standardisierung dar und spricht stärker auf pharmakologische und nichtpharmakologische Interventionen an [72, 74, 89]. Der *Shuttle Walking Test* wird nach den aktuell gültigen internationalen Richtlinien der *Amerikanischen* und *Europäischen Gesellschaften für Pneumologie* durchgeführt [44,88].

Es gibt zwei verschiedene *Shuttle Walking Tests*, die in der Studie verwendet wurden: der *Incremental Shuttle Walking Test* (ISWT) und der *Endurance Shuttle Walking Test* (ESWT). In beiden Tests wurde die Patientin oder der Patient aufgefordert einen 10 m langen Gang auf und ab zu gehen. Der Gang wurde durch zwei Pylone gekennzeichnet, die in einem Abstand von 0,5 m von beiden Enden positioniert waren, um abrupte Richtungsänderungen zu vermeiden. Die Pylone standen somit im Abstand von 9 m zueinander und die gesamte Entfernung der Gehstrecke um die Pylone betrug 10 m, wie in Abbildung 2.2 dargestellt. Die Gehgeschwindigkeit wurde durch einen akustischen Signalton mittels der in Abschnitt 2.5.6 beschriebenen *FIT TESTS Beep-App* bestimmt. Dabei wurde die 10-Meter-Gehstrecke so abgelaufen, dass beim ersten akustischen Signal die erste und beim nächsten akustischen Signal die zweite Pylone umrundet werden sollte. War die Pylone vor dem akustischen Signal erreicht, wurde die Patientin oder der Patient angewiesen stehenzubleiben, bis das Signal anzeigte mit dem Gehtest fortzufahren. Die Untersuchende begleitete die Patientin oder den Patienten während des Gehtests und durfte keine verbalen Ermutigungen geben [89].

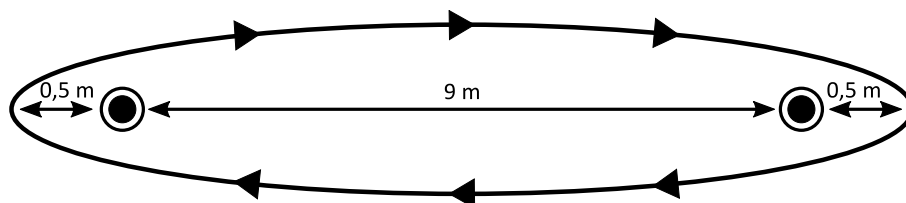


Abbildung 2.2 | Gehstrecke des *Shuttle Walking Tests*. Die Probandinnen und Probanden laufen einen 10 m langen Gang auf und ab. Der Gang wird durch zwei Pylone in 0,5 m Entfernung von beiden Enden gekennzeichnet [89].

Der *Shuttle Walking Test* endete, wenn die Patientin oder der Patient aufgrund von Erschöpfung und Atemnot selbst abbrach oder bis nicht mehr mit den Signaltönen Schritt gehalten werden konnte und sie/er mehr als 0,5 m von der Pylone entfernt war. Weiterhin endete der Test, wenn 85 % der maximalen Herzfrequenz, welche durch

$$208 - 0,7 \cdot \text{Lebensalter (in Jahren)}$$

gegeben ist, erreicht wurde [69,89,94].

Incremental Shuttle Walking Test (ISWT)

Der *Incremental Shuttle Walking Test* (ISWT) ist ein *Shuttle Walking Test* bei dem die Gehgeschwindigkeit jede Minute progressiv gesteigert wird. Ziel des ISWTs ist es die persönliche maximale Gehgeschwindigkeit der Probandin oder des Probanden zu bestimmen.

In der Studie wurde der ISWT am ersten Studientag nach den aktuell gültigen internationalen Richtlinien der *Amerikanischen* und *Europäischen Gesellschaften für Pneumologie* durchgeführt [44, 88]. Die Probanden führten den ISWT mit Sauerstoff via Dauerflusssystem (*Continuous-oxygen-flow system* (CF)) durch und trugen dabei das Sauerstoffgerät in einem Rucksack bzw. führten es in ihrem Rollator mit sich. Mit Hilfe der Applikation *FIT TESTS Beep* [62] wurde die Geschwindigkeit durch akustische Signaltöne vorgegeben. Erklang ein akustisches Signal, sollte die Probandin oder der Proband eine Pylone gerade umrunden. Ein verlängertes Erklängen des akustischen Signals signalisierte der Probandin oder dem Probanden die Gehgeschwindigkeit zu erhöhen. Bei Beendigung des ISWTs wurde die zu diesem Zeitpunkt mittels der *FIT TESTS Beep*-App aufgezeichnete Geschwindigkeit als individuelle Höchstgeschwindigkeit der Patientin oder des Patienten festgehalten. Die Geschwindigkeit, die für die Durchführung des nun folgenden *Endurance Shuttle Walking Tests* benötigt wurde, betrug 85 % der über den *Incremental Shuttle Walking Test* ermittelten Höchstgeschwindigkeit [89].

Endurance Shuttle Walking Test (ESWT)

Der *Endurance Shuttle Walking Test* (ESWT) ist ein *Shuttle Walking Test* mit konstanter Geschwindigkeit von 85 % der Höchstgeschwindigkeit des ISWTs. Es findet somit keine Beschleunigung statt [76].

In der Studie wurde der ESWT am zweiten und dritten Studientag durchgeführt. Die Applikation *FIT TESTS Beep* [62] gab die konstante Geschwindigkeit durch akustische Signaltöne vor. Die Probandinnen und Probanden trugen entweder ein Sauerstoffgerät mit Dauerfluss- oder mit Demandsystem selbstständig in einem Rucksack oder schoben es verdeckt in ihrem Rollator. Welches Sauerstoffgerät an welchem Tag benutzt wurde, wurde per Zufall durch Ziehen eines verschlossenen Umschlags, welcher die Reihenfolge beinhaltet, bestimmt. Damit konnte ein aussagekräftiger Effekt der zusätzlichen Sauerstoffzufuhr über das Demandsystem im Vergleich zum Dauerflusssystem bei Belastung hypoxämischer COPD-Patientinnen und -Patienten ermittelt werden. Der Wert des kontinuierlichen Sauerstoffflusses in Liter pro Minute war durch den behandelnden Arzt gemäß der aktuellen nationalen Leitlinien verschrieben worden, sodass $pO_2 \geq 60 \text{ mmHg}$ während der Belastung mit der üblichen Gangart und Geschwindigkeit der Patientin oder des Patienten konstant beibehalten wurde [101]. Dieser Wert des Sauerstoffflusses des Dauerflusssystems wurde mit dem Level des Sauerstoffbedarfs des Demandsystems verglichen; beispielsweise wurden 2 l/min Dauerfluss verglichen mit Level 2 des Demandsystems. Dieses Vorgehen spiegelt die gängige Praxis in der klinischen Routine wider. Die Zeit zwischen den

beiden ESWTs betrug mindestens 24 Stunden. Wie in Abbildung 2.3 dargestellt, begleitete die Untersuchende die Probandin. Während der ESWTs wurden die Sauerstoffsättigung, der Kohlendioxidpartialdruck und die Pulsfrequenz mittels des SENTEC *Digital Monitoring Systems* gemessen. Des Weiteren wurde die Atemfrequenz mit Hilfe des NOX MEDICAL *Nox T3 Portable Sleep Monitors* und die Dyspnoe anhand der BORG-Skala erfasst. Am Ende jedes ESWTs wurde zusätzlich die Gehstrecke bestimmt. Die erfassten Daten wurden schließlich gesammelt und für die Statistik bereitgestellt.



Abbildung 2.3 | Durchführung des *Endurance Shuttle Walking Tests* (ESWT) mit einer Patientin. Die Untersuchende begleitet die Probandin. Es handelt sich um eine eigene Aufnahme; die Patientin hat der Veröffentlichung der Fotografie zugestimmt.

2.4.4 Isotime

Die Isotime ist definiert als die Zeit am Ende des zeitlich kürzeren ESWTs. Um einen zuverlässigen Vergleich zwischen den beiden Sauerstoffgeräten und eine äquivalente Belastung zu gewährleisten, wurden bei jedem Test die Werte zur Isotime verglichen. Die Werte wurden im Nachgang anhand der kontinuierlichen Datenaufzeichnung ermittelt.

Beispiel: Schafft eine Patientin oder ein Patient im ESWT mit dem Dauerflusssystem eine Testzeit von 6:30 min und unter Demandsystem nur von 4:20 min, so wurden die Werte für die Sauerstoffsättigung zum Zeitpunkt 4:20 min (Isotime) bei beiden Tests miteinander verglichen (primärer Outcome).

Für die Messung der Dauer der ISWTs und ESWTs wurde eine Stoppuhr (HANHART *Stratos 2*) verwendet.

2.4.5 Sauerstoffzufuhrsysteme

Es gibt verschiedene Formen von Sauerstoffzufuhrsystemen, die für eine Langzeitsauerstofftherapie geeignet sind. Die Sauerstoffzufuhr erfolgt dabei über eine Nasenbrille, die mit einem Sauerstoffzufuhrsystem verbunden ist. Eine Darreichungsform ist die früher üblich verwendete große Druckgasflasche. Eine andere Form der Sauerstoffversorgung kann über kleine Druckgasflaschen erfolgen, welche den Patientinnen oder Patienten durch ihre kleine, leichte und handliche Tragbarkeit eine bessere Mobilität ermöglichen. Dabei wird zwischen zwei unterschiedlichen Sauerstoffzufuhrsystemen unterschieden: das Dauerflusssystem (*Continuous-oxygen-flow system* (CF)) und das Demandsystem (*Demand-oxygen-delivery system* (DD)). Beide Sauerstoffzufuhrsysteme, welche in der Studie verwendet wurden, sind mobile Flüssigsauerstoffsysteme, die über spezielle thermoisolierte Flüssigsauerstofftanks abgefüllt werden müssen, wie in Abbildung 2.4 dargestellt.



Abbildung 2.4 | Sauerstoffreservoir für den CAIRE *Companion 1000* (links) sowie Befüllen des CAIRE *Companion 1000T* mittels des Sauerstoffreservoirs (rechts). Die Abbildungen wurden mit freundlicher Genehmigung von CAIRE INC. zur Verfügung gestellt. Images © 2019 CAIRE INC. Used with permission, all rights reserved.

Das Dauerflusssystem ermöglicht eine kontinuierliche Sauerstoffzufuhr, die sowohl während der Ein- als auch während der Ausatmung erfolgt. In der Studie wurde dafür das in Abbildung 2.5 dargestellte *Companion 1000* von CHART INDUSTRIES, INC., Garfield Heights, OH (USA) / CAIRE INC., Ball Ground, GA (USA) verwendet. Es ist 351 mm hoch und hat ein Gewicht von 2,54 kg im gefüllten Zustand. Weiterhin hat es elf Durchflusseinstellungen von 0,25 l/min bis 6 l/min. Die durchschnittliche Nutzungsdauer beträgt 7,7 Stunden bei 2 l/min.



Abbildung 2.5 | Dauerflusssystem CAIRE *Companion 1000* von CHART INDUSTRIES, INC., Garfield Heights, OH (USA) / CAIRE INC., Ball Ground, GA (USA). Die Abbildung wurde mit freundlicher Genehmigung von CAIRE INC. zur Verfügung gestellt. Image © 2019 CAIRE INC. Used with permission, all rights reserved.

Das Demandsystem setzt einen Sauerstoffbolus nur während der frühen Inspiration der Patientin oder des Patienten frei. Das dafür in der Studie verwendete Gerät ist das in Abbildung 2.6 präsentierte *CAIRE Spirit 300* von CHART INDUSTRIES, INC., Garfield Heights, OH (USA) / CAIRE INC., Ball Ground, GA (USA). Im Vergleich zum CF hat das DD ein geringeres Gewicht von 1,95 kg im gefüllten Zustand, ist mit 223 mm kleiner und hat eine längere Nutzungsdauer von circa 9 Stunden bei Stufe 2. Es kann eine elektrische Triggerung von 0 bis 5 l/min und ein Dauerfluss von 2 l/min eingestellt werden.



Abbildung 2.6 | Demandsystem CAIRE *Spirit 300* von CHART INDUSTRIES, INC., Garfield Heights, OH (USA) / CAIRE INC., Ball Ground, GA (USA). Die Abbildung wurde mit freundlicher Genehmigung von GTI MEDICARE GMBH, Hattingen (Deutschland) zur Verfügung gestellt.

Weiterhin gibt es den Sauerstoffkonzentrator. Dieses Gerät muss im Gegensatz zu den anderen Sauerstoffzufuhrsystemen nicht regelmäßig über große Flüssigsauerstofftanks abgefüllt werden, sondern bezieht Sauerstoff aus der Umgebungsluft. Dabei wird die angesaugte Luft physikalisch über einen Membranfilter gesiebt und anschließend verdichtet. In der Luft enthaltene Mikroorganismen, Verunreinigungen und Stickstoff werden somit entfernt. Dieser Vorgang kann mit Hilfe des häuslichen Stromnetzes betrieben werden. In dieser Studie wurde der Sauerstoffkonzentrator nicht untersucht.

2.5 Messmethoden

Nachfolgend werden die Geräte und Applikationen beschrieben, die in dieser Studie verwendet wurden, um die Daten für die Eingangsparameter und die Zielgrößen zu erheben.

2.5.1 Pulsoxymeter

Das Pulsoxymeter ist ein Gerät zur Erfassung der Pulsfrequenz (PF) und der Sauerstoffsättigung (SpO₂). In der Studie wurde das Pulsoxymeter *SpotCheck sat 800*, Modell: *AEROcheck sat 800*, O/N: *HPO02-800-S*, Baujahr 2007 von der HUM GESELLSCHAFT FÜR HOMECARE UND MEDIZINTECHNIK MBH, Lünen (Deutschland) an Tag 1 während des ISWTs verwendet. Es wurden die vorgenannten Werte am Ende des ISWTs notiert und somit das Befinden der Patientin oder des Patienten kontrolliert.

2.5.2 SENTEC *Digital Monitoring System*

Das SENTEC *Digital Monitoring System* von der SENTEC AG, Therwil (Schweiz) ist ein Gerät zur kontinuierlichen, nicht-invasiven Überwachung der Sauerstoffsättigung, des transkutanen Kohlendioxidpartialdrucks und der Pulsfrequenz. Es gibt Auskunft über Sauerstoffversorgung und Ventilation und dient der Erkennung von Atmungsproblemen. Das Gerät besteht hauptsächlich aus einem 2,5 kg schweren SENTEC *Digital Monitor*, digitalen Sensoren und weiterem Equipment. Das Messprinzip des V-SignTM-Sensors beruht auf einem Zwei-Wellenlängen-Reflexions-Pulsoxymeter und einer Mikro-pH-Elektrode gemäß Severinghaus [86]. Die Auswertung der SENTEC-Messungen erfolgte durch die Computersoftware V-STATSTM (Version 4.00). Als Software des SENTEC *Digital Monitors* wurde MPB-SW: V06.00.00A, SMB-SW: V08.00.0A verwendet. Die Softwareversion des Sensor VS-A/P/N war SW V04.02. Das SENTEC *Digital Monitoring System* und der V-SignTM-Sensor sind in Abbildung 2.7 dargestellt.

Bei der Studiendurchführung wurde das SENTEC *Digital Monitoring System* während der ESWTs an den Tagen 2 und 3 verwendet. Für die Benutzung des SENTEC *Digital Monitoring Systems*



Abbildung 2.7 | SENTEC Digital Monitoring System (links) und V-Sign™-Sensor (rechts). Die Abbildungen wurden mit freundlicher Genehmigung von der SENTEC AG, Therwil (Schweiz) zur Verfügung gestellt.

wurde zunächst das für die Messung benötigte Ohrläppchen der Patientin oder des Patienten mit einem in 70-prozentiges Isopropanol getränkten Tupfer gereinigt und getrocknet. Anschließend wurden zwei Tropfen Kontaktgel auf den V-Sign™-Sensor gegeben und diese an die Rückseite des gesäuberten Ohrläppchens mit Hilfe eines Clips und Klebebands angebracht. Das Kabel, welches den Monitor mit dem V-Sign™-Sensor verbindet, wurde zusätzlich an der Kleidung der Patientin oder des Patienten mit einer Klemme befestigt.

Bei einer konstanten Erwärmung der Haut am Ohr durch den Sensor wird der lokale Kapillarblutstrom gesteigert und es kommt zu einer Erhöhung der Gasdiffusion über die Haut. Somit diffundiert CO_2 über die Haut und gelangt schließlich durch die integrierte CO_2 -durchlässige Membran an den V-Sign™-Sensor. Dabei zerfällt das CO_2 in Hydrogencarbonat (HCO_3^-) und Protonen, was eine pH-Veränderung bewirkt und von der pH-Elektrode erfasst werden kann. Diese Werte werden in den transkutanen Kohlendioxidpartialdruck (tcpCO_2) umgewandelt und mit Hilfe eines digitalen Chips gespeichert.

Um valide tcpCO_2 -Messergebnisse zu erhalten, wurde zu Beginn der Studie einige Minuten abgewartet, bis konstante Werte angezeigt wurden und das Gerät vollständig kalibriert werden konnte. Mit Hilfe des Zwei-Wellenlängen-Reflexions-Pulsoxymeters können die Sauerstoffsättigung und die Pulsfrequenz ermittelt werden [86].

Für die Auswertung wurden die erfassten Daten mit der Computersoftware V-STATS™ zusammengetragen. Anschließend wurde die Isotime festgelegt und die Werte für Sauerstoffsättigung, transkutanen Kohlendioxidpartialdruck und Pulsfrequenz zu folgenden Zeiten notiert:

- zur Baseline,
- zum Zeitpunkt von 20 %, 40 %, 60 % und 80 % der Isotime,
- zum Zeitpunkt der Isotime,
- zur Postzeit (direkt nach dem ESWT).

2.5.3 NOX MEDICAL *Nox T3 Portable Sleep Monitor*

Der *Nox T3 Portable Sleep Monitor* von NOX MEDICAL EHF, Reykjavík (Island) ist ein kardiorespiratorisches Polygraphiesystem, welches die physiologischen Signale während des Schlafs aufzeichnet. Die Werte werden durch an der Patientin oder am Patienten angebrachte Sensoren registriert. Somit kann Auskunft über Atmungsbewegungen und -muster bei Bauch- und Thoraxatmung, den Fluss an den Nasenkanülen und den Maskendruck gegeben und über ein integriertes Mikrofon Schnarchgeräusche aufzeichnet werden. Weiterhin kann das Gerät über zwei bipolare Kanäle Elektrokardiographie (EKG), Elektromyographie (EMG), Elektroenzephalographie (EEG) und Elektrookulographie (EOG) erfassen. Eine weitere Funktion des Geräts ist die Aufzeichnung der Position und Aktivität der Patientin oder des Patienten über einen 3D-Beschleunigungssensor. Mit Hilfe eines zusätzlichen Bluetooth®-Pulsoxymeters ist die Aufnahme von Sauerstoffsättigung, Pulsfrequenz und Plethysmographie möglich. Das Gerät hat eine Größe von 79 mm × 63 mm × 21 mm und ein Gewicht von 112 g. Die Speicherkapazität beträgt 1 GB und die Aufzeichnungszeit ungefähr 24 Stunden. Die Auswertung der *Nox T3 Portable Sleep Monitor*-Messungen erfolgte über die Computersoftware *Noxturnal* in der Version 4.4 [70].



Abbildung 2.8 | *Nox T3 Portable Sleep Monitor* von NOX MEDICAL EHF, Reykjavík (Island) mit entsprechender Nasenbrille. Es handelt sich um eine eigene Aufnahme.

In dieser Studie wurde der in Abbildung 2.8 veranschaulichte *Nox T3 Portable Sleep Monitor* von NOX MEDICAL EHF, Reykjavík (Island) für die Aufzeichnung und Berechnung der Atemfrequenz während der ESWTs an den Tagen 2 und 3 genutzt. Für die Benutzung des Geräts wurde zunächst eine passende Nasenbrille angeschlossen. Diese Nasenbrille enthielt zwei Nasenstecker, die vorsichtig in die Nasenlöcher der Patientin oder des Patienten angebracht wurden. Der Kanülenschlauch wurde über den Ohren und unter dem Kinn positioniert. Anschließend wurde der *Nox T3 Portable Sleep Monitor* über zwei Klemmen an der Kleidung der Patientin oder des

Patienten befestigt. Für die Aufnahme musste das Gerät eingeschaltet werden. Die erste Minute sollte die Aufnahme in Ruhe festhalten und anschließend folgte die Aufnahme während des ESWTs.

Mit Hilfe der Computersoftware *Noxturnal* (Version 4.4 von NOX MEDICAL) wurden die Atemfrequenzdaten ermittelt. Über die Software konnte das Atmungsmuster der Patientin oder des Patienten während des ESWTs aufgezeigt und entsprechend die Atemfrequenz manuell ausgezählt werden. Entsprechend der SENTEC *Digital Monitor*-Daten wurden die Atemfrequenzen zu folgenden Zeiten ausgezählt und notiert:

- bei Minute 1 (als Baseline-Wert),
- bei der Minute von 20 %, 40 %, 60 % und 80 % der Isotime,
- bei der Minute der Isotime,
- bei der letzten Minute des ESWTs (als Postwert).

2.5.4 Lungenfunktionsdiagnostik

Die Lungenfunktionsdiagnostik ist ein Sammelbegriff für verschiedene Untersuchungsverfahren zur klinischen Funktionsprüfung der Lunge. Jede Patientin und jeder Patient führte zu Beginn des Rehabilitationsprogramms Lungenfunktionstests in der Diagnostikabteilung der *Schön Klinik Berchtesgadener Land* durch. Für die Studie waren besonders die Werte der Spirometrie und der Bodyplethysmographie wichtig, um die Leistung der Lunge und die Schwere der COPD für die Einschlusskriterien beurteilen zu können. Verwendet wurden der Bodyplethysmograph *Master Screen Body* und das *Diffusion Single Breath* (Fa. JAEGER, Höchberg bei Würzburg (Deutschland); Anschaffungsjahr 2009, Software JLAB V5.3.0).

Die Spirometrie ist eine einfache, nicht-invasive Lungenfunktionsuntersuchung zur Erfassung der Atemstromstärken und der Lungenvolumina. Die Patientin oder der Patient wurde gebeten über ein Mundstück-Schlauch-System in Ruhe ein- und auszuatmen. Anschließend atmete die Patientin oder der Patient aus der Ruheatmung maximal aus und maximal ein und erhielt somit aus der Volumendifferenz die Vitalkapazität (VC). Als nächstes erfolgte die forcierte Expiration, bei welcher schnell bis zur totalen Lungenskapazität (TLC) eingeatmet und sofort, ohne Pause, maximal forciert bis zum Residualvolumen (RV) ausgeatmet wurde. Das innerhalb einer Sekunde ausgeatmete Volumen stellte die Einsekundenkapazität (FEV_1) dar und das dabei maximal expiratorische Volumen entsprach der forcierten Vitalkapazität (FVC). Der Tiffeneau-Index errechnet sich aus dem Verhältnis FEV_1/FVC .

Der Bodyplethysmograph besteht aus einer gasdicht verschlossenen Kabine, einem Kabinendrucksensor, sowie einem Messkopf mit Mundstück und Atemrohr. Er dient der Messung von Atemwegswiderstand (R_{tot}), Residualvolumen (RV) und totaler Lungenskapazität (TLC). In der Studie

2 Methodik

saß die Patientin oder der Patient dafür in der Kabine und atmete durch das Mundstück, dem Spirometer. Dabei änderte sich der Druck in der Kabine, welcher mit den Ausdehnungen des Thorax der Patientin oder des Patienten beim Atmen korrelierte. Das verbliebene Lungenvolumen nach normaler Ausatmung entsprach dem intrathorakalen Gasvolumen (ITGV) und das Volumen nach maximaler Ausatmung ergab das Residualvolumen (RV). Die totale Lungenkapazität errechnete sich aus der Summe von Vitalkapazität und Residualvolumen.

Mit Hilfe des Bronchospasmodolysetests kann die Reversibilität einer pulmonalen Obstruktion ermittelt werden. Dabei kann durch Inhalation eines Bronchospasmolytikums (beispielsweise ein kurzwirksames β_2 -Sympathomimetikum) eine Relaxation der glatten Bronchialmuskulatur und somit eine Verringerung des Atemwegswiderstandes (R_{tot}) und einer Zunahme der Einsekundenkapazität (FEV_1) bewirkt werden. Eine volle Reversibilität ist bei COPD nicht zu beobachten [101].

In der Studie wurde die Bodyplethysmographie zunächst ohne Dauermedikation durchgeführt. Anschließend erfolgte eine Bronchospasmodolyse je nach Patientin oder Patient mit zwei Hüben Salbutamol, zwei Hüben Berotec oder zwei Hüben Berodual. War kein Medikament bekannt, erfolgte die Lyse mit zwei Hüben Salbutamol.

2.5.5 Blutgasanalyse

Die Blutgasanalyse (BGA) ist ein Verfahren zur Ermittlung des Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdrucks, sowie zur Messung des Säure-Basen-Haushalts und des pH-Wertes im Blut [57]. In der Studie erfolgte die BGA nach der Lungenfunktionsdiagnostik einmal ohne und einmal mit Sauerstoffzufuhr. Für die Analyse wurde der Blutgasanalysator *Rapid Point 500* (Fa. SIEMENS HEALTHCARE GMBH, Erlangen (Deutschland); Anschaffungsjahr 2013) verwendet. Zunächst wurde das Ohr der Patientin oder des Patienten mit Finalgon-Salbe eingecremt und etwa 10 Minuten gewartet, um die Hautdurchblutung zu fördern. Anschließend wurde mit einer kleinen Lanzette ein Stich in das Ohrläppchen gegeben und das Blut mit einer Kapillare entnommen. Der Blutgasanalysator untersuchte schließlich das Blut.

2.5.6 *FIT TESTS Beep-App*

Die *FIT TESTS Beep-App* [62] ist eine Applikation, welche die akustischen Signaltöne während des ISWTs und des ESWTs entsprechend der Geschwindigkeitsvorgaben erzeugt. Während der *Shuttle Walking Tests* gingen die Probandinnen und Probanden zwischen zwei Pylonen auf und ab. Erklang ein Signalton, sollte eine Pylone gerade umrundet worden sein. Ein verlängertes Erklängen des akustischen Signals signalisierte die Gehgeschwindigkeit beim ISWT zu erhöhen [89]. In dieser Studie wurde die Applikation *FIT TESTS Beep* von MAC-LLOYD in der Fassung von Februar 2016 verwendet [62].

Für den ISWT am ersten Studientag wurde die Gehgeschwindigkeit jede Minute progressiv gesteigert. Die Startgeschwindigkeit betrug $1,8 \text{ km/h}$ und wurde alle 60 Sekunden um $0,12 \text{ km/h}$ erhöht. An den Studientagen 2 und 3 wurde eine Einstellung mit einer konstanten Gehgeschwindigkeit von 85 % der Höchstgeschwindigkeit des ISWTs eingegeben. Es erfolgte hierbei also keine Beschleunigung [89].

Die *FIT TESTS Beep*-App [62] zeigte weiterhin die Werte der gelaufenen Gehstrecke, die Anzahl der umrundeten Pylone und die Dauer des Belastungstests an.

2.5.7 BORG-Skala

Die BORG-Skala ist ein Bewertungsverfahren, um den Schweregrad der subjektiven Belastungsdyspnoe zu erfassen [105]. Die empfundene Dyspnoe wird auf der BORG-Skala von 0 (überhaupt keine Atemnot) bis 10 (maximale Atemnot) eingeteilt. Direkt vor und nach den jeweiligen *Shuttle Walking Tests* erfolgte eine Befragung der Patientin oder des Patienten hinsichtlich der Dyspnoe anhand der BORG-Skala. Sie wurden dabei gebeten auf der in Tabelle 2.2 gezeigten Skala aufzuzeigen, wie stark die aktuelle Atemnot ist.

BORG-Skala: Wie stark ist aktuell Ihre Atemnot?		Angabe
0	Überhaupt nicht	
1	Sehr leicht	
2	Leicht	
3	Mittel	
4	Etwas schwer	
5	Schwer	
6		
7	Sehr schwer	
8		
9	Fast maximal	
10	Maximal, mehr geht nicht	

Tabelle 2.2 | Bewertungsverfahren für den Schweregrad der subjektiven Belastungsdyspnoe [105]. Hierbei indizieren 0 Punkte überhaupt keine Atemnot und 10 Punkte eine maximale Atemnot. Die Beschreibungen der Schweregrade dienen lediglich als Hilfestellung für die Patienten. Für die Schweregrade 6 und 8 wurden keine Beschreibungen hinterlegt.

2.6 Statistik

Die statistische Auswertung wurde mit *GNU PSPP* (FREE SOFTWARE FOUNDATION / GNU-PROJEKT; Version 1.2.0-g0fb4db, 2018-11-09, 64 Bit) durchgeführt [22]. Diagramme und Grafiken wurden mit *GNU Octave* (FREE SOFTWARE FOUNDATION / GNU-PROJEKT; Version 5.1.0, 64 Bit) und *Inkscape* (THE INKSCAPE PROJECT; Version 1.0, 64 Bit) erstellt [23, 95]. Das Datenmanagement basierte auf MICROSOFT® Excel 2013 (MICROSOFT CORPORATION, Redmond, WA (USA)).

2.6.1 Berechnung der Stichprobengröße

Ein Abfall der Sauerstoffsättigung von mindestens 4 % wurde als klinisch relevant angesehen. Ziel dieser Studie ist es, diesen Unterschied von mindestens 4 Prozentpunkten zum Zeitpunkt der Isotime während des ESWTs zwischen Sauerstoffapplikation via Dauerfluss- (CF) versus Demandsystem (DD) nachzuweisen.

Basierend auf Pilotdaten ($n = 10$) beträgt die Standardabweichung aus den Differenzen der Sauerstoffsättigung zwischen CF und DD $\sigma = 4,6$ (95 % Konfidenzintervall (KI): 3,2 – 8,5). Bei einer Power von 90 % und einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ wird eine Stichprobengröße von 50 Patientinnen und Patienten benötigt, wenn vom höchsten Wert des Konfidenzintervalls von 8,5 ausgegangen wird. Um eine höhere Präzision im Konfidenzintervall aus den Differenzen der Sauerstoffsättigung zu erzielen, wurde schließlich eine Stichprobengröße von 70 ausgewählt. Mit dieser Stichprobengröße ist die Breite des Konfidenzintervalls ± 2 % (Worst-Case-Szenario). Unter der Annahme, dass die Standardabweichung $\sigma = 4,6$ beträgt, ist die entsprechende Breite ± 1 % (der wahrscheinlichste Fall) [20, 32, 43, 66, 81].

2.6.2 Statistische Auswertung

Nach Abschluss der Studie wurden alle Daten auf Konsistenz geprüft. Dabei wurden die Daten auf Ausreißerwerte sowie Normalverteilung untersucht und als Mittelwerte mit 95 % Konfidenzintervallen (KI) oder als Mediane mit Interquartilsabständen (IQA) angegeben.

Ein Crossover-Modell wurde angewendet, um die normalverteilten Daten auf signifikante Unterschiede (das heißt ein Signifikanzwert von $p < 0,05$) hinsichtlich der Mittelwerte der Sauerstoffsättigung sowie eventueller Übertragungseffekte („Carryover-Effekte“) zwischen den Sequenzgruppen zu analysieren. Bei den Sequenzgruppen handelte es sich um die Reihenfolge der Anwendung der Sauerstoffzufuhrsysteme (CF \rightarrow DD oder DD \rightarrow CF). In jeder Sequenzgruppe wurden sodann jeweils die beiden Messungen durchgeführt, welche nachfolgend als Periode 1 und Periode 2 bezeichnet sind. Zwischen den beiden Perioden lag jeweils eine Auswaschphase von 24 Stunden. Das Crossover-Modell ist schematisch in Abbildung 2.9 dargestellt.

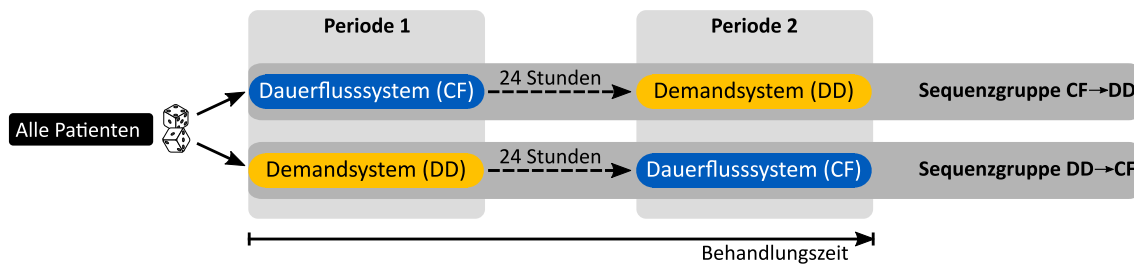


Abbildung 2.9 | Schematische Darstellung des Crossover-Modells [36, 104]. Nach anfänglicher Randomisierung aller Patientinnen und Patienten und Einteilung in zwei Sequenzgruppen durchlaufen diese beiden Sequenzgruppen jeweils zwei Perioden, in welchen sie zuerst das erste und nach einer Auswaschphase von 24 Stunden das zweite Sauerstoffzufuhrsystem verwenden.

Um Überhangeffekte auszuschließen und um zu gewährleisten, dass eine Unterschiedlichkeit der Behandlungseffekte gegeben war, wurde ein Vorschalttest zur Überprüfung der Annahme zu vernachlässigender Carryover-Effekte durchgeführt. Dabei wurden die intraindividuellen Summen der jeweiligen Messwerte aus beiden Sequenzgruppen betrachtet und ein unverbundener T-Test der Sequenzgruppen durchgeführt. Um Carryover-Effekte ausschließen zu können, war es dringend erforderlich, dass der Vorschalttest in keinem statistisch signifikanten Ergebnis (d. h. $p \geq 0,05$) resultierte. Dies war die grundlegende Voraussetzung dafür, dass mit der Auswertung der intraindividuellen Differenzen zwischen den jeweiligen Messwerten zur Feststellung der Unterschiedlichkeit der Behandlungseffekte fortgefahren werden konnte.

Beim T-Test auf Unterschiedlichkeit der Behandlungseffekte wurden nun die Differenzen der Messwerte aus beiden Perioden betrachtet und es erfolgte wieder ein unverbundener T-Test der Sequenzgruppen. Bei der Berechnung der intraindividuellen Differenzen war unbedingt auf die Reihenfolge der Perioden bzw. Behandlungsszenarien zu achten. Im Allgemeinen wurde ein Signifikanzwert von $p < 0,05$ als statistisch signifikant gewertet. Nicht-parametrische Daten wurden mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests auf signifikante Unterschiede untersucht [104]. Um einen Einfluss von Nebenzielparametern auf die Sauerstoffsättigung zu untersuchen, wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA, *analysis of variances*) durchgeführt.

In dieser Studie wurden 77 hypoxämische COPD-Patientinnen und -Patienten in der *Schön Klinik Berchtesgadener Land* in Schönau am Königssee im Zeitraum von Februar 2016 bis August 2017 rekrutiert, wie in Abbildung 3.1 schematisch dargestellt. Vier Patientinnen und Patienten wurden vor dem Belastungstest ausgeschlossen, da sie Einschlusskriterien nicht erfüllten oder die Teilnahme an der Studie ablehnten. Weitere drei wurden aufgrund von akut auftretenden Erkrankungen während der Studie und mangelnder Compliance bei der Analyse nicht berücksichtigt. Insgesamt haben 70 Patientinnen und Patienten die Studie abgeschlossen [32].

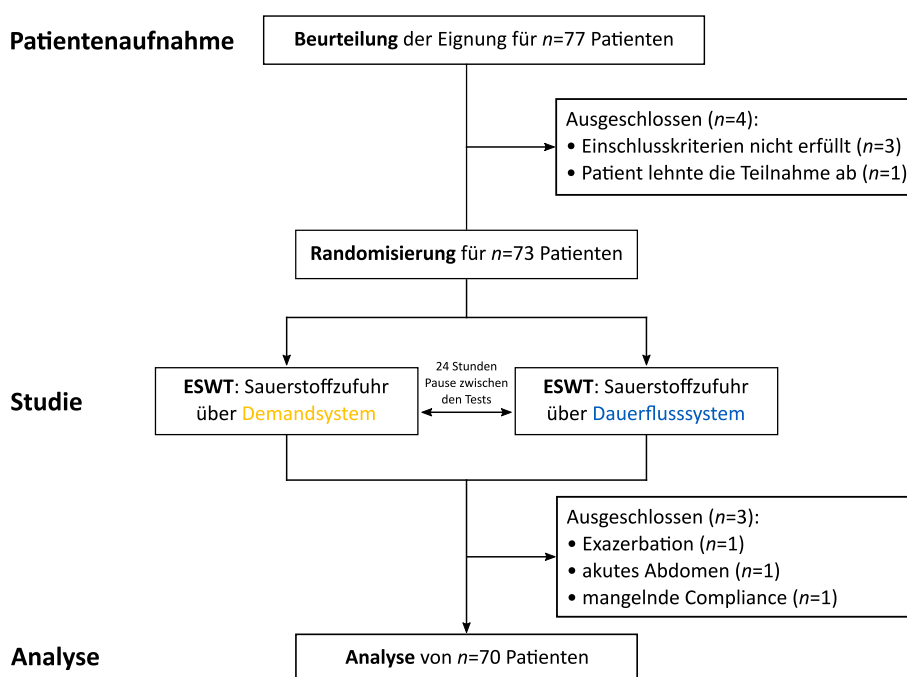


Abbildung 3.1 | Schematische Darstellung des Studienablaufs mit insgesamt 70 Patientinnen und Patienten. Nach der Beurteilung der Eignung wurden vier Patientinnen und Patienten ausgeschlossen und anschließend eine Randomisierung vorgenommen. Die beiden Patientengruppen durchliefen jeweils den *Endurance Shuttle Walking Test* (ESWT) mit den jeweiligen Sauerstoffzufuhrsystemen und einer Auswaschphase von 24 Stunden. Von der Analyse wurden weitere drei Patientinnen und Patienten aufgrund akuter Erkrankungen und mangelnder Compliance ausgeschlossen.

3.1 Beschreibung der primären Zielgröße: Sauerstoffsättigung

In der Studie wurden 70 Probandinnen und Probanden mit einem durchschnittlichen Alter von 64 Jahren und einem durchschnittlichen BMI von $24,4 \text{ kg/m}^2$ rekrutiert. Während des ESWTs wiesen sie eine durchschnittliche Sauerstoffflussrate von $2,9 \pm 1,0 \text{ l/min}$ für beide Sauerstoffzufuhrsysteme auf. Etwa 57 % der Probandinnen und Probanden hatten bereits Erfahrungen im Gebrauch des Demandsystems. Die Eingangsparameter und Kenngrößen sind in Tabelle 3.1 dargestellt.

Allgemeine Charakteristiken

Stichprobenumfang, n	70
Geschlecht (m/w)	35/35 (50 % / 50 %)
Alter (Jahre)	$64,8 \pm 7,3$
BMI (kg/m^2)	$24,4 \pm 6,3$
Dauer der bisherigen LTOT (Monate)	$41,0 \pm 45,3$
O ₂ -Flussrate während Belastung (l/min)	$2,9 \pm 1,0$
Demand-Erfahrung (ja/nein)	40/30 (57 % / 43 %)

Lungenfunktion und Blutgasanalyse

FEV ₁ (%pred.)	$32,5 \pm 9,6$
FEV ₁ /FVC, Tiffeneau-Index	$46,2 \pm 8,1$
TLC (l)	$8,6 \pm 1,7$
TLC (%pred.)	$144,7 \pm 24,3$
RV (l)	$6,2 \pm 1,3$
RV (%pred.)	$279,1 \pm 59,8$
RV/TLC (%pred.)	$74,1 \pm 8,3$
R _{tot} (%pred.)	$260,7 \pm 104,8$
pCO ₂ (mmHg) in Ruhe und bei Raumluft	$39,7 \pm 4,7$
pO ₂ (mmHg) in Ruhe und bei Raumluft	$57,0 \pm 5,8$

Trainingskapazität mit LTOT

ISWT (m)	215 ± 96
ISWT, O ₂ bei CF (l/min)	$2,9 \pm 1,0$
ISWT, SpO ₂ (%)	$86,0 \pm 4,9$
ISWT, PF (min^{-1})	$107,7 \pm 14,0$
BORG-Skala für Dyspnoe nach ISWT	2 [3 – 1]*

Tabelle 3.1 | Eingangsparameter für die Studie als Mittelwerte mit Standardabweichung oder Median mit Interquartilsabstand*.

Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; LTOT: *Long-Term Oxygen Therapy* / Langzeitsauerstofftherapie; O₂: Sauerstoff; FEV₁: Forciertes expiratorisches Volumen, Einsekundenkapazität; FVC: Forcierte Vitalkapazität; TLC: Totale Lungenkapazität; RV: Residualvolumen; R_{tot}: Atemwegswiderstand; pCO₂: Kohlendioxidpartialdruck; pO₂: Sauerstoffpartialdruck; ISWT: *Incremental Shuttle Walking Test*; CF: *Continuous-oxygen-flow system* / Dauerflusssystem; SpO₂: Sauerstoffsättigung; PF: Pulsfrequenz.

3.1 Beschreibung der primären Zielgröße: Sauerstoffsättigung

Die in dieser Studie primäre Zielgröße ist durch die Sauerstoffsättigung zum Zeitpunkt der Isotime gegeben. Bei der statistischen Betrachtung der intraindividuellen Differenzen aller Patientinnen und Patienten zwischen den verwendeten Sauerstoffzufuhrsystemen ergab sich zum Zeitpunkt der Isotime kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen CF und DD (CF: $90,2 \pm 4,4\%$ versus DD: $89,3 \pm 4,8\%$; $p = 0,241$). Wie in Tabelle 3.2 dargestellt, ergaben auch die Werte der Sauerstoffsättigung zu den Zeitpunkten Baseline sowie zu 20 %, 40 %, 60 % und 80 % der Isotime ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Ebenso wiesen die Messungen keine klinische Relevanz des eingangs festgelegten Abfalls der Sauerstoffsättigung von mindestens 4 % auf; vgl. Abbildung 3.2 sowie die vierte Spalte der Tabelle 3.2, welche die Differenzen der beiden Sauerstoffzufuhrsysteme angibt. Die Verläufe der Sauerstoffsättigungsmittelwerte zeigen in beiden Sauerstoffzufuhrsystemen mit zunehmender Belastung absteigende Werte, wobei die Mittelwerte der Sauerstoffsättigung für DD über die gesamte Messung hinweg etwas niedriger als für CF ausgefallen sind. Zu keiner der gemessenen Zeiten lagen die Differenzen über den geforderten 4 %. In Abbildung 3.2 stellen die blau (orange) unterlegten Bereiche die 25 % – 75 %-Perzentile für CF (DD) dar. Die roten, horizontalen Linien in den Perzentilen veranschaulichen den jeweiligen Median. Die Mittelwerte für CF (DD) sind durch das rote + -Symbol (▲ -Symbol) gegeben. Die gestrichelten vertikalen Begrenzungen (*Whiskers*) zeigen die entsprechenden Standardabweichungen. Die schwarze (graue) Linie dient der optischen Führung des Kurvenverlaufs für CF (DD).

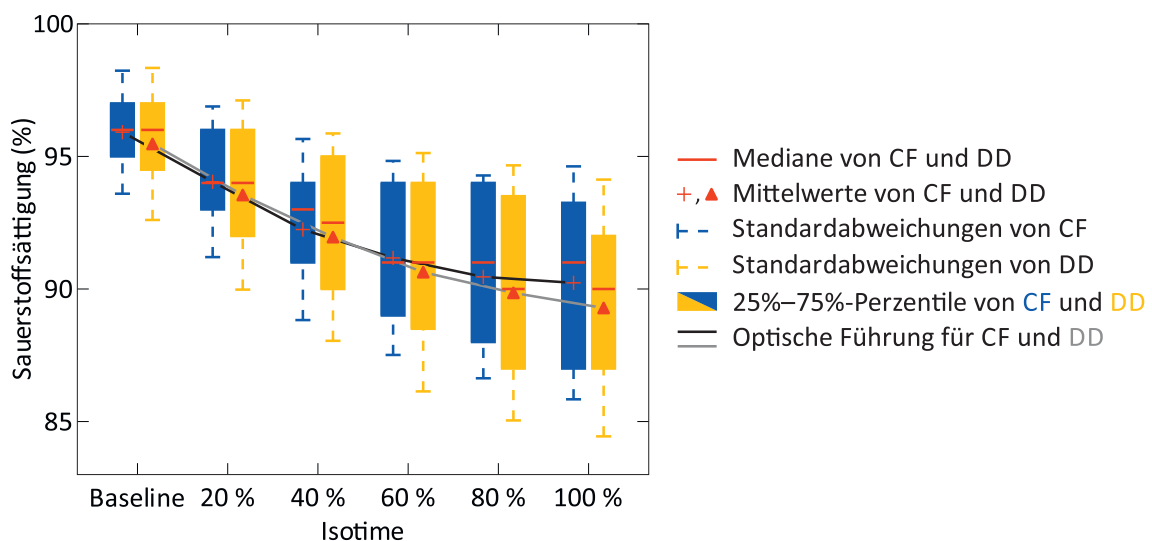


Abbildung 3.2 | Sauerstoffsättigung in Abhängigkeit von der Isotime. Mediane (rote, horizontale Linien) und Mittelwerte (+ für CF; ▲ für DD) sind neben den 25 % – 75 %-Perzentilen (blaue (orangefarbene) Flächen für CF (DD)) angegeben. Die *Whiskers* geben die Standardabweichungen an (blau für CF; orange für DD). Die schwarze (graue) Linie dient der optischen Führung für den Verlauf der Mittelwerte von CF (DD).

	CF	DD	Differenz [95 % KI]	p
Sauerstoffsättigung (SpO₂) in %				
SpO ₂ , Baseline	95,9 ± 2,3	95,5 ± 2,9	0,4 [-0,1 ; 1,0]	0,085
SpO ₂ , t _{Iso} , 20 %	94,0 ± 2,8	93,5 ± 3,6	0,5 [-0,2 ; 1,1]	0,149
SpO ₂ , t _{Iso} , 40 %	92,2 ± 3,4	92,0 ± 3,9	0,2 [-0,5 ; 0,9]	0,711
SpO ₂ , t _{Iso} , 60 %	91,2 ± 3,7	90,6 ± 4,5	0,5 [-0,4 ; 1,4]	0,454
SpO ₂ , t _{Iso} , 80 %	90,5 ± 3,8	89,9 ± 4,8	0,5 [-0,4 ; 1,3]	0,470
SpO ₂ , Isotime	90,2 ± 4,4	89,3 ± 4,8	0,8 [-0,2 ; 1,8]	0,241
Kohlendioxidpartialdruck (pCO₂) in mmHg				
pCO ₂ , Baseline	42,2 ± 4,9	41,5 ± 5,7	0,7 [-0,2 ; 1,5]	0,099
pCO ₂ , t _{Iso} , 20 %	42,5 ± 4,8	41,8 ± 5,7	0,8 [0,0 ; 1,7]	0,062
pCO ₂ , t _{Iso} , 40 %	42,8 ± 4,9	42,0 ± 5,7	0,9 [0,0 ; 1,8]	0,045
pCO ₂ , t _{Iso} , 60 %	43,1 ± 5,1	42,1 ± 5,8	1,0 [0,1 ; 1,9]	0,033
pCO ₂ , t _{Iso} , 80 %	43,4 ± 5,3	42,5 ± 5,9	1,0 [0,2 ; 1,9]	0,027
pCO ₂ , Isotime	43,5 ± 5,6	42,9 ± 6,1	1,0 [0,1 ; 1,9]	0,032
Atemfrequenz (AF) in min⁻¹				
AF, Baseline	20,9 ± 5,6	20,5 ± 5,3	0,7 [-0,3 ; 1,7]	0,151
AF, t _{Iso} , 20 %	21,9 ± 5,5	22,0 ± 5,1	0,1 [-0,8 ; 1,1]	0,652
AF, t _{Iso} , 40 %	22,8 ± 5,1	22,6 ± 5,3	0,1 [-0,7 ; 0,9]	0,665
AF, t _{Iso} , 60 %	23,3 ± 5,6	23,3 ± 5,2	-0,1 [-0,9 ; 0,6]	0,916
AF, t _{Iso} , 80 %	23,9 ± 5,8	23,8 ± 5,7	-0,1 [-0,9 ; 0,6]	0,941
AF, Isotime	24,6 ± 5,7	24,5 ± 6,2	0,1 [-0,8 ; 0,9]	0,639
Pulsfrequenz (PF) in min⁻¹				
PF, Baseline	93,4 ± 12,1	94,5 ± 12,7	-1,1 [-3,2 ; 1,0]	0,459
PF, t _{Iso} , 20 %	98,9 ± 10,4	99,2 ± 10,2	-0,3 [-2,1 ; 1,5]	0,824
PF, t _{Iso} , 40 %	102,4 ± 9,9	103,3 ± 10,4	-0,2 [-1,8 ; 1,4]	0,990
PF, t _{Iso} , 60 %	104,8 ± 10,5	106,3 ± 10,7	-0,3 [-1,9 ; 1,3]	0,969
PF, t _{Iso} , 80 %	107,2 ± 10,9	107,3 ± 10,3	-0,4 [-1,7 ; 1,2]	0,958
PF, Isotime	108,3 ± 11,8	108,7 ± 10,9	-0,5 [-2,3 ; 1,4]	0,914
BORG-Skala für Dyspnoe				
Dyspnoe vor ESWT	2 [3 - 1]*	2 [3 - 1]*	0 [1 - (-1)]*	0,718
Dyspnoe nach ESWT	7 [7 - 5]*	7 [8 - 5]*	0 [0 - (-1)]*	0,698
Gehstrecke in m				
Gelaufene Strecke	360 ± 328	346 ± 291	13,7 [-28,5 ; 55,9]	0,944

Tabelle 3.2 | Vergleich der Behandlungseffekte zwischen Dauerfluss- und Demandsystem bei 70 hypoxämischen COPD-Patientinnen und -Patienten. Die angegebenen Werte stellen Mittelwerte mit Standardabweichung bzw. 95 %-Konfidenzintervallen oder Mediane mit Interquartilsabständen* dar. Die Messungen wurden zu x = 20 %, 40 %, 60 %, 80 % der Isotime durchgeführt und diese Zeiten als t_{Iso, x} bezeichnet. Weiterhin sind die Messwerte zur Baseline und zur Isotime angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede sind als fett gedruckte Signifikanzwerte (p-Werte) dargestellt.

Abkürzungen: CF: Dauerflusssystem; DD: Demandsystem; KI: Konfidenzintervall; p: Signifikanzwert, Überschreitungswahrscheinlichkeit, p-Wert; SpO₂: Sauerstoffsättigung; pCO₂: Kohlendioxidpartialdruck; AF: Atemfrequenz; PF: Pulsfrequenz; ESWT: *Endurance Shuttle Walking Test*.

3.1.1 Subgruppenanalyse für verschiedene Applikationsformen

In einer weiteren Analyse wurden die Probandinnen und Probanden in drei Subgruppen eingeteilt, wie in Tabelle 3.3 veranschaulicht. Die erste Subgruppe stellte Personen mit einer Sauerstoffsättigung von mindestens 4% zugunsten von CF dar; die zweite Subgruppe zeigte Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer mit einer Sauerstoffsättigung von mindestens 4% zugunsten von DD und die dritte Subgruppe umfasste Patientinnen und Patienten mit äquivalenten Sauerstoffsättigungsprofilen mit weniger als 4% zwischen CF und DD. In allen drei Subgruppen wurden die Sauerstoffsättigungswerte zum Zeitpunkt der Isotime betrachtet. Bei der Subgruppenanalyse zeigten 17 Probandinnen und Probanden eine Sauerstoffsättigung von mindestens 4% im Falle von CF im Vergleich zu DD, bei welchem dies auf lediglich 11 Patientinnen und Patienten zutrifft. Die Mehrheit der Probandinnen und Probanden (38 Personen; 57%) allerdings zeigte zum Zeitpunkt der Isotime keinen klinisch relevanten Unterschied in der Sauerstoffsättigung, da die Differenzen hinsichtlich von SpO₂ zwischen CF und DD stets kleiner als 4% waren.

	SpO₂ ≥ 4% zugunsten von CF	SpO₂ ≥ 4% zugunsten von DD	SpO₂ < 4% zwischen CF und DD	p
Stichprobenumfang, n	17 (26 %)	11 (17 %)	38 (57 %)	
Alter (Jahre)	66,9 [62,7 ; 71,2]	65,2 [62,8 ; 67,6]	63,3 [61,0 ; 65,6]	0,238
pO ₂ (mmHg) in Ruhe und bei Raumluft	57,2 [54,6 ; 59,8]	55,4 [52,8 ; 58,0]	57,0 [54,9 ; 59,0]	0,695
FEV ₁ (%pred.)	32,5 [28,3 ; 36,7]	29,8 [24,7 ; 34,8]	33,2 [29,9 ; 36,6]	0,593
FEV ₁ /FVC, Tiffeneau-Index	47,7 [43,1 ; 52,2]	45,7 [42,1 ; 49,4]	45,3 [42,7 ; 47,9]	0,620
RV/TLC (%pred.)	74,4 [69,6 ; 79,1]	75,5 [71,8 ; 79,2]	73,0 [70,4 ; 75,7]	0,661
Dauer der Isotime (s)	327 [203 ; 452]	271 [202 ; 340]	341 [249 ; 433]	0,740
Dauer der LTOT (Monate)	57,0 [32,7 ; 81,3]	19,6 [10,0 ; 29,1]	42,6 [27,2 ; 58,0]	0,153
Demand-Erfahrung (ja/nein)	11/6 (65 % / 35 %)	8/3 (73 % / 27 %)	20/18 (53 % / 47 %)	0,434

Tabelle 3.3 | Subgruppenanalyse für die Differenzen der Sauerstoffsättigung zum Zeitpunkt der Isotime zwischen Dauerfluss- und Demandsystem. Die angegebenen Werte stellen Mittelwerte mit 95%-Konfidenzintervallen oder Anzahl mit prozentualer Verteilung dar.

Abkürzungen: CF: *Continuous-oxygen-flow system* / Dauerflusssystem; DD: *Demand-oxygen-delivery system* / Demandsystem; SpO₂: Sauerstoffsättigung; pO₂: Sauerstoffpartialdruck; FEV₁: Forciertes expiratorisches Volumen, Einsekundenkapazität; FVC: Forcierte Vitalkapazität; RV: Residualvolumen; TLC: Totale Lungenkapazität; LTOT: *Long-Term Oxygen Therapy* / Langzeitsauerstofftherapie.

3 Ergebnisse

In Abbildung 3.3 sind die Differenzen der Sauerstoffsättigung zwischen CF und DD zum Zeitpunkt der Isotime veranschaulicht. Die einzelnen Punkte zeigen die jeweiligen individuellen Differenzen für jede Patientin und jeden Patienten. Der Mittelwert für alle Probandinnen und Probanden ist durch die gestrichelte Linie dargestellt. Die grau schattierte Fläche zeigt den Bereich, in welchem die Differenzen der Sauerstoffsättigung zwischen CF und DD geringer als 4 % sind. In dieser Darstellung ist nochmals zu erkennen, dass die Mehrheit der Probandinnen und Probanden keinen klinisch relevanten Unterschied (grau schattierte Fläche) zwischen CF und DD zeigt.

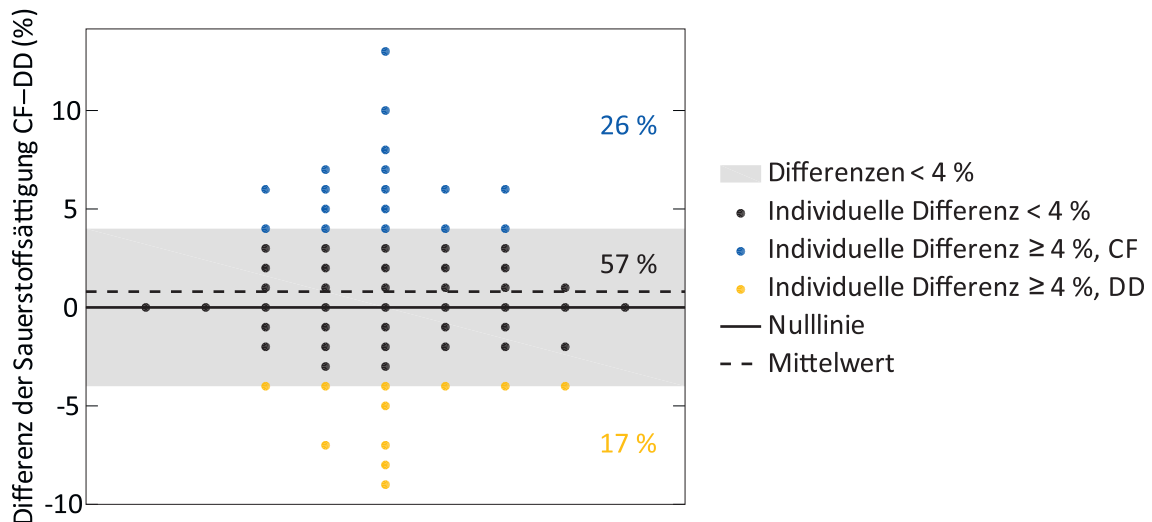


Abbildung 3.3 | Individuelle Differenzen der Sauerstoffsättigung. Die individuellen Differenzen (Punkte) sind mit dem Mittelwert (gestrichelte Linie) aufgetragen. Die Nulllinie dient der optischen Führung. Differenzen der Sauerstoffsättigung zwischen CF und DD, die kleiner als 4 % sind, werden durch die schwarzen Punkte dargestellt und die grau schattierte Fläche hervorgehoben. Individuelle Differenzen, die größer als die klinisch relevanten 4 % sind, sind für CF durch die blauen und für DD durch die orangefarbenen Punkte wiedergegeben. Die angegebene prozentuale Verteilung entspricht den Werten hinsichtlich des jeweiligen Stichprobenumfangs aus Tabelle 3.3.

3.2 Analyse von Nebenzielparametern bezogen auf die Sauerstoffsättigung

Als weitergehende Analyse wurde der Einfluss von Nebenzielparametern auf die Sauerstoffsättigung zum Zeitpunkt der Isotime untersucht, um Unterschiede zwischen CF und DD zu erkennen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.4 mit Signifikanzwerten (p -Werten) dargestellt. Als Nebenzielparameter wurden das Geschlecht, der BMI und die Nutzung eines Rollators herangezogen.

	SpO₂ ≥ 4 % zugunsten von CF	SpO₂ ≥ 4 % zugunsten von DD	SpO₂ < 4 % zwischen CF und DD	p
Stichprobenumfang, n	17 (26 %)	11 (17 %)	38 (57 %)	
Nebenzielparameter				
Geschlecht (m/w)	9/8 (53 % / 47 %)	6/5 (55 % / 45 %)	18/20 (47 % / 53 %)	0,885
BMI (kg/m ²)	24,3 [20,2 ; 28,4]	26,0 [21,1 ; 31,0]	24,2 [22,7 ; 25,7]	0,708
Rollator (ja/nein)	9/8 (53 % / 47 %)	5/6 (45 % / 55 %)	17/21 (45 % / 55 %)	0,854

Tabelle 3.4 | Subgruppenanalyse für die Differenzen der Sauerstoffsättigung zum Zeitpunkt der Isotime zwischen Dauerfluss- und Demandsystem im Hinblick auf die Nebenzielparameter. Die angegebenen Werte stellen Mittelwerte mit 95 %-Konfidenzintervallen oder Anzahl prozentualer Verteilung dar.
Abkürzungen: CF: *Continuous-oxygen-flow system* / Dauerflusssystem; DD: *Demand-oxygen-delivery system* / Demandsystem; SpO₂: Sauerstoffsättigung; BMI: Body-Mass-Index.

Die Probandinnen und Probanden wurden zur geschlechtsabhängigen Analyse in zwei Gruppen (weiblich und männlich) unterteilt. Der Unterschied der Sauerstoffsättigung zwischen Frauen und Männern zeigte keinen statistisch signifikanten Wert zum Zeitpunkt der Isotime ($p = 0,885$).

Hinsichtlich der Analyse des Einflusses des BMIs auf die primäre Zielgröße ergab sich ein Signifikanzwert von $p = 0,708$ und somit kein signifikanter Unterschied zwischen CF und DD zum Zeitpunkt der Isotime im Hinblick auf Größe und Gewicht der Probandinnen und Probanden.

Zur Überprüfung des Einflusses des Gebrauchs eines Rollators auf die Sauerstoffsättigung wurde zwischen Probandinnen und Probanden mit und ohne Rollator unterschieden, wobei die Patientinnen und Patienten ohne Rollator das Sauerstoffzufuhrsystem in einem Rucksack mit sich getragen haben. Hinsichtlich der Sauerstoffsättigung konnte kein statistisch signifikanter Einfluss erkannt werden ($p = 0,854$); vgl. Tabelle 3.4.

3.3 Beschreibung der sekundären Zielgrößen

Als weitere Zielgrößen wurden auch der transkutane Kohlendioxidpartialdruck (tcpCO_2), die Atemfrequenz (AF), die Pulsfrequenz (PF), die Dyspnoe und die Gehstrecke untersucht. Beim transkutanen Kohlendioxidpartialdruck zeigten sich zu 40 %, 60 % und 80 % der Isotime sowie bei der Isotime selbst jeweils statistisch signifikante Unterschiede. Die entsprechenden Signifikanzwerte sind in Tabelle 3.2 fett hervorgehoben. Klinisch ergaben sich allerdings keine relevanten Unterschiede (Differenz: etwa 1,0 mmHg). Die Atemfrequenz sowie die Pulsfrequenz zeigten zu allen Zeiten weder statistisch signifikante noch klinisch relevante Unterschiede zwischen CF und DD. Die von den Probandinnen und Probanden gelaufene Strecke während der ESWTs ergab auch keinen signifikanten Unterschied (CF: $360\text{ m} \pm 328\text{ m}$, DD: $346\text{ m} \pm 291\text{ m}$; $p = 0,944$) zwischen den Sauerstoffzufuhrsystemen. Die Werte der BORG-Skala für Dyspnoe und die Gehstrecke nach den ESWTs waren statistisch und klinisch gleichermaßen äquivalent zwischen CF und DD.

3.3.1 Transkutaner Kohlendioxidpartialdruck

Um einen Unterschied zwischen Dauerflusssystem und Demandsystem zu erkennen, wurde der transkutane Kohlendioxidpartialdruck als sekundäre Zielgröße während der ESWTs näher betrachtet. Wie in Abbildung 3.4 dargestellt, zeigen die Verläufe des Kohlendioxidpartialdrucks beider Sauerstoffzufuhrsysteme aufsteigende Werte. Die Mittelwerte des Kohlendioxidpartialdrucks für CF sind insgesamt über die gesamte Messung höher als für DD. Dennoch ist der Unterschied des Kohlendioxidpartialdrucks zwischen den beiden Sauerstoffgeräten während der Belastung so gering, dass kein klinisch relevanter Unterschied festzustellen ist. Die in Abbildung 3.4 dargestellten statistischen Größen sind in Abschnitt 3.1 und in der Legende näher erläutert.

3.3.2 Atemfrequenz

Auch die Atemfrequenz als sekundäre Zielgröße wurde betrachtet, um einen Unterschied zwischen CF und DD zu untersuchen. Abbildung 3.5 zeigt den Verlauf der Atemfrequenz über die gesamte Zeit bis zur Isotime beider Sauerstoffzufuhrsysteme. Insgesamt steigen die Atemfrequenzwerte von CF und DD im Verlauf stetig an. Die Mittelwerte der Atemfrequenzen für CF sind zwar minimal höher als für DD, statistisch weisen die Differenzen jedoch keine signifikanten Unterschiede auf. Des Weiteren kann auch kein klinisch relevanter Unterschied festgestellt werden. Die in Abbildung 3.5 dargestellten statistischen Größen sind in Abschnitt 3.1 und in der Legende näher erläutert.

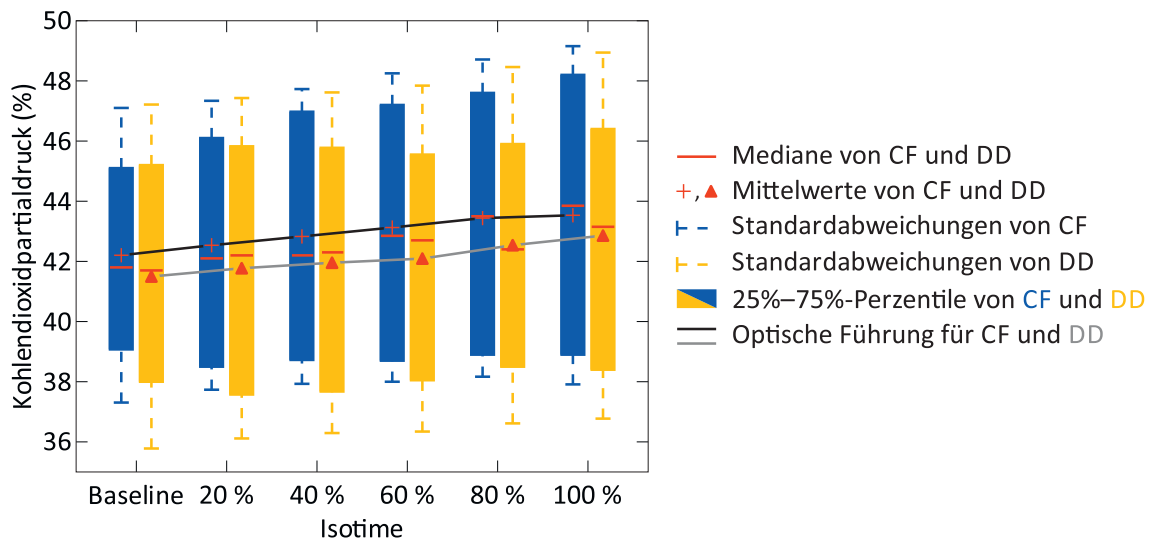


Abbildung 3.4 | Kohlendioxidpartialdruck in Abhängigkeit von der Isotime. Mediane (rote, horizontale Linien) und Mittelwerte (+ für CF; ▲ für DD) sind neben den 25 % – 75 %-Perzentilen (blaue (orangefarbene) Flächen für CF (DD)) angegeben. Die *Whiskers* geben die Standardabweichungen an (blau für CF; orange für DD). Die schwarze (graue) Linie dient der optischen Führung für den Verlauf der Mittelwerte von CF (DD).

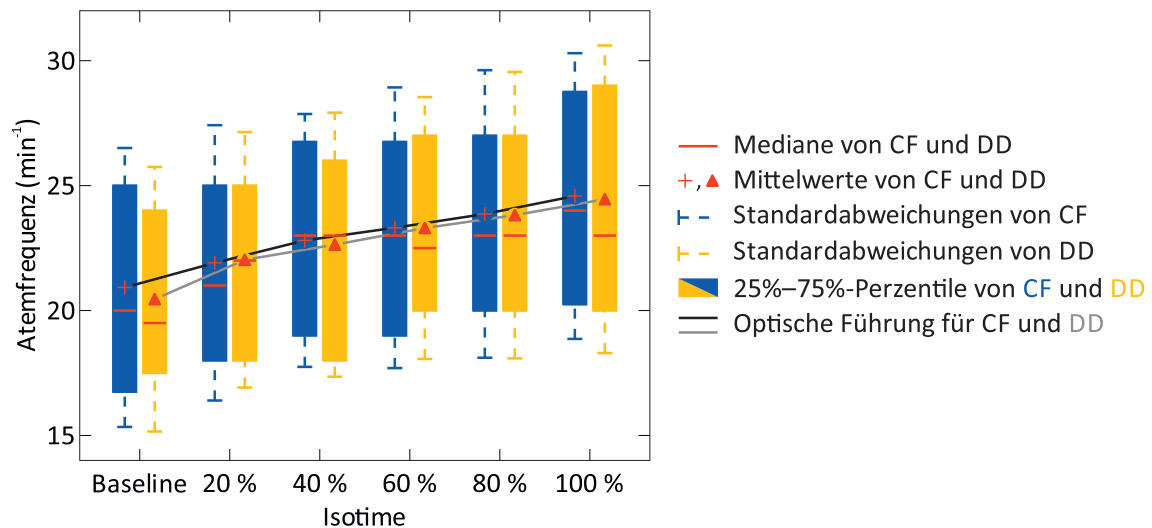


Abbildung 3.5 | Atemfrequenz in Abhängigkeit von der Isotime. Mediane (rote, horizontale Linien) und Mittelwerte (+ für CF; ▲ für DD) sind neben den 25 % – 75 %-Perzentilen (blaue (orangefarbene) Flächen für CF (DD)) angegeben. Die *Whiskers* geben die Standardabweichungen an (blau für CF; orange für DD). Die schwarze (graue) Linie dient der optischen Führung für den Verlauf der Mittelwerte von CF (DD).

3.3.3 Pulsfrequenz

Eine Unterscheidung von CF und DD könnte auch durch einen signifikanten Unterschied in der Pulsfrequenz während der Belastung beschrieben werden. Als sekundäre Zielgröße zeigen die Pulsfrequenzwerte, wie in Abbildung 3.6 dargestellt, allerdings nahezu äquivalente Werte zwischen CF und DD. Die Mittelwerte der Pulsfrequenz von CF sind nur minimal kleiner als von DD und weisen somit keinen klinisch relevanten Unterschied auf. Die in Abbildung 3.6 dargestellten statistischen Größen sind in Abschnitt 3.1 und in der Legende näher erläutert. Beide Kurvenverläufe der Sauerstoffzufuhrsysteme zeigen mit Zunahme der Belastung eine aufsteigende Tendenz der Pulsfrequenzwerte.

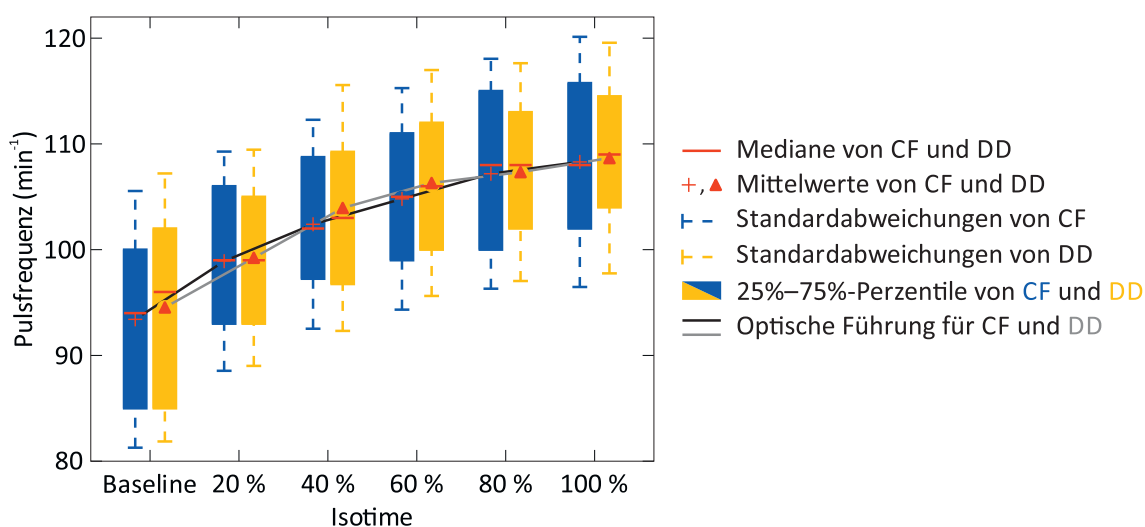


Abbildung 3.6 | Pulsfrequenz in Abhängigkeit von der Isotime. Mediane (rote, horizontale Linien) und Mittelwerte (+ für CF; ▲ für DD) sind neben den 25 % – 75 %-Perzentilen (blaue (orangefarbene) Flächen für CF (DD)) angegeben. Die *Whiskers* geben die Standardabweichungen an (blau für CF; orange für DD). Die schwarze (graue) Linie dient der optischen Führung für den Verlauf der Mittelwerte von CF (DD).

3.3.4 Dyspnoe

Als sekundäre Zielgröße wurde auch die Dyspnoe untersucht. Die Dyspnoe wurde mit Hilfe der BORG-Skala als Bewertungsverfahren erfasst, um den Schweregrad der subjektiven Belastungsdyspnoe zu untersuchen. In Abbildung 3.7 ist die Dyspnoe vor und nach dem ESWT veranschaulicht. Dabei weisen die Mittelwerte der Dyspnoe für CF und DD für die jeweilige Zeit nahezu äquivalente Werte auf. Diese sind in Abbildung 3.7 für CF (DD) durch das rote +-Symbol (▲-Symbol) gekennzeichnet. Die Mediane (rote, horizontale Linien) liegen vor dem ESWT für beide Sauerstoffzufuhrsysteme bei 2 und nach dem ESWT bei 6,5 im Falle des Dauerflusssystemes und bei 7 für das Demandsystem, wobei die in Tabelle 3.2 angegebenen Werte zu ganzen Zahlen aufgerundet wurden. Insgesamt steigt die Dyspnoe nach der Belastung an. Die Werte nach dem ESWT sind wesentlich höher als davor. Ein klinisch relevanter oder statistisch signifikanter Unterschied zwischen CF und DD bezüglich der Dyspnoe ist jedoch nicht vorhanden.

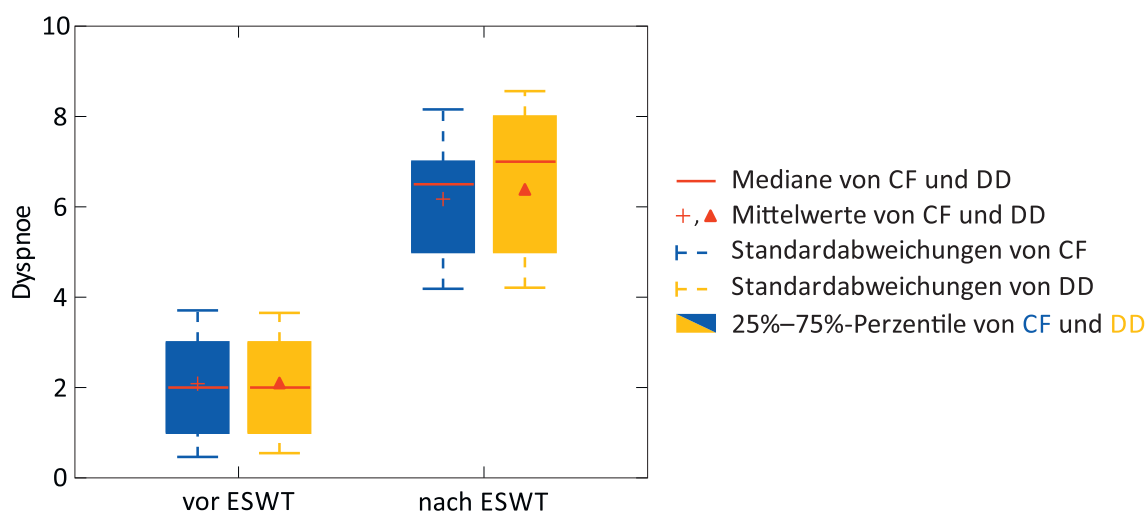


Abbildung 3.7 | Dyspnoe vor und nach dem *Endurance Shuttle Walking Test* (ESWT). Mediane (rote, horizontale Linien) und Mittelwerte (+ für CF; ▲ für DD) sind neben den 25 % – 75 %-Perzentilen (blaue (orangefarbene) Flächen für CF (DD)) angegeben. Die *Whiskers* geben die Standardabweichungen an (blau für CF; orange für DD).

3.3.5 Gehstrecke

Für den Vergleich beider Sauerstoffzufuhrsysteme wurde die gelaufene Gehstrecke als weitere sekundäre Zielgröße näher beleuchtet. Hierbei haben Probandinnen und Probanden mit Dauerflusssystem durchschnittlich 360 m und mit Demandsystem 346 m zurückgelegt. Insgesamt sind somit Probandinnen und Probanden mit CF um etwa 4 % weiter gelaufen als mit DD. Es zeigt sich hierbei weder ein klinisch relevanter noch statistisch signifikanter Unterschied zwischen CF und DD; vgl. Tabelle 3.2. In Abbildung 3.8 wird der Unterschied zwischen CF und DD hinsichtlich der jeweiligen Gehstrecke dargestellt. Die dort gezeigten statistischen Größen sind in Abschnitt 3.1 und in der Legende der Abbildung näher erläutert.

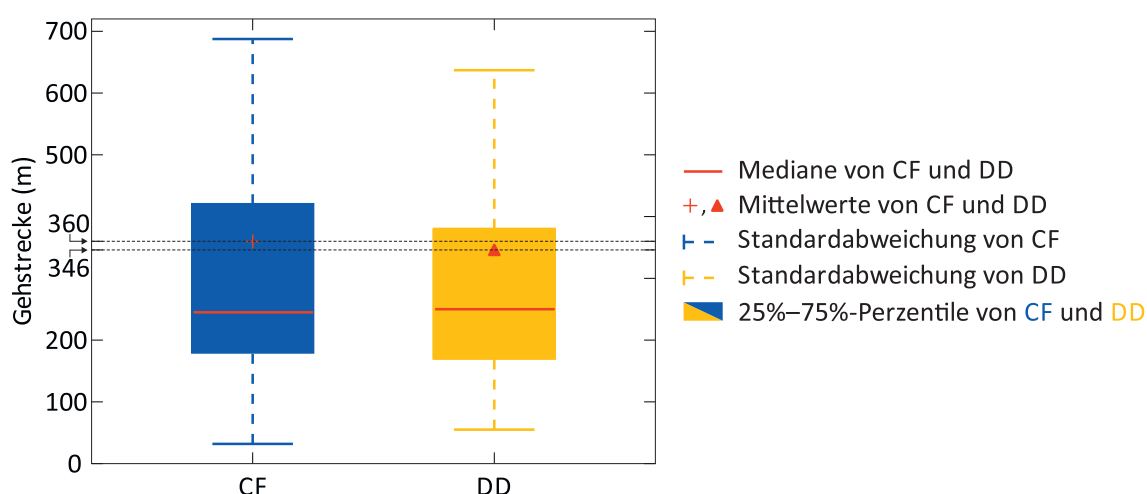


Abbildung 3.8 | Gehstrecke für Dauerfluss- (CF) und Demandsystem (DD). Mediane (rote, horizontale Linien) und Mittelwerte (+ für CF; ▲ für DD) sind neben den 25 % – 75 %-Perzentilen (blaue (orangefarbene) Flächen für CF (DD)) angegeben. Die *Whiskers* geben die Standardabweichungen an (blau für CF; orange für DD).

Im Folgenden werden zunächst die Methodik und die Ergebnisse der vorliegenden Studie diskutiert. Anschließend werden Kritikpunkte und Stärken beleuchtet und abschließend die Diskussion zusammengefasst.

4.1 Diskussion der Methodik

In diesem Abschnitt soll näher auf das Studiendesign, den Studienablauf und die Messmethoden eingegangen und deren jeweilige Vor- und Nachteile erörtert werden.

Es handelt sich bei der vorliegenden Studie um eine monozentrische, randomisierte, einfach verblindete, kontrollierte Crossover-Studie. Dabei werden zwei Behandlungen (mittels *Continuous-oxygen-flow system* / Dauerflusssystem (CF) und *Demand-oxygen-delivery system* / Demandsystem (DD)) miteinander verglichen und stellen somit einen Parallelgruppen-Versuch dar, bei dem die Reihenfolge der Behandlung variiert. Dafür müssen bei der Planung und Auswertung gewisse Besonderheiten des Designs beachtet werden, um den wissenschaftlichen Wert der Ergebnisse zu erhalten. Ein Crossover-Design eignet sich hierbei gut für den Vergleich der beiden Sauerstoffzufuhrsysteme. Gegenüber einem herkömmlichen Parallelgruppen-Versuch dient beim Crossover-Design jede Probandin und jeder Proband als ihre/seine eigene Kontrolle und die Frage nach der Vergleichbarkeit von Versuchs- und Kontrollgruppe bezogen auf konfundierende Variablen stellt sich nicht. Hinsichtlich der Power bietet das Crossover-Design gegenüber des althergebrachten Parallelgruppen-Versuchs ebenfalls Vorteile, da unter gleichen, festgelegten Bedingungen an das Risiko eines Fehlers erster und zweiter Art eine relativ geringere Fallzahl notwendig ist [104].

Insgesamt 77 Patientinnen und Patienten wurden im Zeitraum von Februar 2016 bis August 2017 für die vorliegende Studie rekrutiert, wovon 70 in die Analyse eingeschlossen wurden. Da ein pO_2 -Wert von kleiner als 60 mmHg in Ruhe oder bei Belastung bei Normokapnie und eine bekannte Langzeitsauerstofftherapie Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie waren, wurden hypoxämische COPD-Patientinnen und -Patienten im GOLD-Stadium III oder IV ausgewählt [41].

Zu Beginn des Rehabilitationsaufenthalts wurden bei jeder Patientin und jedem Patienten eine Anamnese, eine körperliche Untersuchung und die Aufnahmediagnostik (Bodyplethysmographie, Spirometrie und Blutgasanalyse) durchgeführt, um die Eingangsparameter zu erfassen; vgl. Abschnitt 2.4. Nach ausführlicher Aufklärung zur Studienteilnahme haben alle Probandinnen und Probanden eine schriftliche Einverständniserklärung unterzeichnet. Für die Studie folgten drei Belastungsgehtests an drei aufeinanderfolgenden Tagen: zunächst erfolgte an Tag 1 der Studie ein *Incremental Shuttle Walking Test* (ISWT) und anschließend an den Tagen 2 und 3 mit einem Abstand von 24 Stunden jeweils ein *Endurance Shuttle Walking Test* (ESWT) mit zwei verschiedenen Sauerstoffzufuhrsystemen in randomisierter Reihenfolge. Die jeweiligen Abstände von 24 Stunden dienten als die für das Crossover-Design benötigte Auswaschphase. Zwischen den beiden Behandlungsperioden, in welchen die Probandin oder der Proband die zu vergleichenden Behandlungen erhielt, musste eine ausreichend lange Auswaschphase gewährleistet sein, um Überhangeffekte („Carryover-Effekte“) zu vermeiden. Ob eine Auswaschphase in dieser Studie von jeweils 24 Stunden ausreichend war, wurde durch einen gesonderten Vorschalttest statistisch überprüft und bestätigt; vgl. Abschnitt 2.6.2. So konnten mögliche Fehler bezogen auf Überhangeffekte ausgeschlossen werden.

Für eine objektive Messung der Belastbarkeit eignet sich der *Shuttle Walking Test* als kardiopulmonales Belastungsverfahren. Dieser garantiert im Vergleich zum 6-Minuten-Gehtest eine bessere Standardisierung und spricht stärker auf pharmakologische und nichtpharmakologische Interventionen an [72, 74, 89]. Der 6-Minuten-Gehtest dagegen lässt keine differenzierte Standardisierung der Belastung zu, sodass die Wirksamkeit eines Demandsystems im Vergleich zu einem Dauerflusssystem mit diesem Belastungsverfahren nicht ausreichend untersucht werden kann [79]. Mit dem *Shuttle Walking Test* kann eine symptombegrenzte maximale Leistung und eine objektive Messung der Belastbarkeit ermöglicht werden und er erlaubt einen direkten Vergleich der Leistungsfähigkeit einer jeden Probandin und eines jeden Probanden [89]. Für die vorliegende Studie wurde demzufolge der *Shuttle Walking Test* durchgeführt, um standardisierte und einheitliche Belastungsbedingungen für die Untersuchung der primären und sekundären Zielgrößen zu schaffen und damit einen wissenschaftlichen Vergleich der beiden Sauerstoffzufuhrsysteme zu gewährleisten.

Während der Studiendurchführung an allen drei Tagen fanden die *Shuttle Walking Tests* statt, welche nach den aktuell gültigen internationalen Richtlinien der *Amerikanischen* und *Europäischen Gesellschaften für Pneumologie* durchgeführt wurden [44, 88]. Es gibt zwei verschiedene *Shuttle Walking Tests*, die in der Studie verwendet wurden: der *Incremental Shuttle Walking Test* (ISWT) und der *Endurance Shuttle Walking Test* (ESWT). Hierbei wurde die Patientin oder der Patient aufgefordert einen 10 m langen Gang auf und ab zu gehen. Der Gang wurde durch zwei Pylone, die in einem Abstand von 0,5 m von beiden Enden positioniert waren, gekennzeichnet; vgl. Abbildung 2.2. Somit wurden abrupte Richtungsänderungen vermieden. Die Geschwindigkeit wurde durch ein akustisches Signal bestimmt. Bei jedem akustischen Signal musste eine Pylone umrundet werden. Wurde die Pylone vor dem akustischen Signal erreicht, bat die Untersuchende die Probandin oder den Probanden stehenzubleiben, bis das Signal erklang. Einige Probandinnen und Probanden konnten zu Beginn der Gehtests (ISWT oder erster

ESWT) die Startgeschwindigkeit nicht richtig einschätzen und haben beim Umrunden der Pylone angehalten, um auf das akustische Signal zu warten. Dabei konnte ein mögliches Ausruhen von der Belastung entstanden sein, womit das Belastungsverfahren zwischenzeitlich unterbrochen wurde. Aus diesem Grund begleitete die Untersuchende die Probandin oder den Probanden während des Gehtests, um die Geschwindigkeit somit vorzugeben. Verbale Ermutigungen durch die Untersuchende waren allerdings nicht erlaubt (nur bei den ISWTs wurde darauf hingewiesen, wenn die Geschwindigkeit erhöht werden sollte). So konnten mögliche Fehlerquellen eines objektiven Belastungsverfahrens durch die Untersuchende vermieden werden. Des Weiteren achtete die Untersuchende darauf, dass die Probandinnen und Probanden nicht direkt vor dem Gehtest gegessen oder belastende Therapieanwendungen erhalten hatten. Somit konnte sichergestellt werden, dass die Belastbarkeit der Probandinnen und Probanden an allen Tagen vergleichbar war.

Der Unterschied zwischen dem ISWT und den ESWTs bestand darin, dass beim ISWT die Gehgeschwindigkeit jede Minute progressiv gesteigert wurde, um die persönliche Höchstgeschwindigkeit der einzelnen Probandin oder des einzelnen Probanden zu ermitteln. Die ESWTs wurden bei konstanter Geschwindigkeit von 85 % der Höchstgeschwindigkeit des ISWTs durchgeführt. Da die Geschwindigkeit nicht von der Patientin oder vom Patienten selbst bestimmt wurde, war die Studiendurchführung nicht von der Motivation der einzelnen Patientin oder des einzelnen Patienten abhängig. Während der ESWTs führten die Probandinnen und Probanden das entsprechende Sauerstoffzufuhrsystem in einem Rucksack oder in ihrem Rollator mit sich. Die Reihenfolge, wann welches Sauerstoffzufuhrsystem mitgeführt wurde, unterlag einer Randomisierung. Zusätzlich wurden die Probandinnen und Probanden gegenüber der Art des Sauerstoffgeräts (CF oder DD) verblindet. Die Geräte waren jeweils im Rucksack versteckt getragen oder über den Rollator geschoben worden. Den Personen wurde von der Untersuchenden nicht erläutert, wie die richtige Benutzung des jeweiligen Geräts vonstatten ging. So wurden sie nicht darüber aufgeklärt, dass das Demandsystem nur einen Sauerstoffbolus freisetzt, wenn eine ausreichende nasale Triggerung durchgeführt wurde. Probandinnen und Probanden mit Demanderfahrung oder sensible Personen konnten möglicherweise den Unterschied dennoch feststellen, sodass die Verblindung in dieser Hinsicht nicht ausreichend erfolgen konnte.

Um einen zuverlässigen Vergleich zwischen den beiden Sauerstoffgeräten und eine äquivalente Belastung zu gewährleisten, wurden die Werte der Zielgrößen zur Isotime verglichen. Die Isotime ist definiert als die Zeit am Ende des zeitlich kürzeren ESWTs. Für die Bewertung des Verlaufs der Werte während der zunehmenden Belastung wurden weiterhin die Messwerte zu den Zeitpunkten Baseline sowie zu 20 %, 40 %, 60 % und 80 % der Isotime betrachtet.

Zum Erfassen der Sauerstoffsättigung, des transkutanen Kohlendioxidpartialdrucks und der Pulsfrequenz wurde in dieser vorliegenden Studie das *SENTEC Digital Monitoring System* verwendet; vgl. Abschnitt 2.5.2. Dieses System dient der kontinuierlichen, nicht-invasiven Überwachung der oben genannten Werte, gibt Auskunft über Sauerstoffversorgung und Ventilation

und wird für die Erkennung von Atmungsproblemen genutzt. Während der ESWTs wurde das SENTEC-Gerät an den Tagen 2 und 3 verwendet, wobei die Untersuchende das Gerät in einer Tasche mit sich getragen hat, wie in Abbildung 2.3 dargestellt. Der *V-Sign*TM-Sensor wurde, wie in Abschnitt 2.5.2 beschrieben, vorbereitet und an einem Ohrläppchen der Patientin oder des Patienten angebracht. Der Sensor war über ein Kabel mit dem *Digital Monitoring System* verbunden. Um valide Messergebnisse zu erhalten, musste darauf geachtet werden, dass für den Kontakt des Sensors die Haut am Ohrläppchen glatt, gut durchblutet und intakt war und dass der Sensor am Ohrläppchen mit konstantem Druck bei gleichbleibender Temperatur befestigt war. Darüber hinaus wurde die Platzierung des Sensors über große, oberflächliche Venen oder Stellen, die von Läsionen oder Ödemen betroffen waren, vermieden. Insgesamt wurde somit ein guter, hermetisch geschlossener Kontakt zwischen Sensor und Haut sichergestellt [86]. Hierfür wurde vor dem Gehstest jeweils einige Minuten gewartet, sodass sich das Gerät zuverlässig und ausreichend kalibrieren konnte. Zusätzlich konnte während dieser Wartezeit auch der korrekte Kontakt des Sensors am Ohrläppchen erneut geprüft werden. Ein weiterer Vorteil der initialen Wartezeit besteht darin, dass die transkutane Messung einer verzögerten Reaktionszeit unterliegt und somit Messfehler ausgeschlossen werden können [13].

Im Vergleich zur Verwendung einer Blutgasanalyse (BGA) aus dem arterialisierten Ohrläppchen konnten die Ergebnisse der transkutanen Messungen, welche mittels des SENTEC *Digital Monitoring Systems* durchgeführt wurden, bereits in früheren Studien als valide und reproduzierbar belegt werden [42, 45, 80, 91]. Gegenüber einer Blutgasanalyse aus dem arterialisierten Ohrläppchen stellt das SENTEC-Gerät eine nicht-invasive Methode dar und bietet eine kontinuierliche Überwachung von kritisch kranken Patientinnen und Patienten. Eine Blutgasanalyse dahingegen liefert nur eine Momentaufnahme des Zustands der Patientin oder des Patienten und ist unangenehm, kostenintensiv und zeitaufwändig. Bezogen auf die Genauigkeit der Messwerte wird in anderen Studien beschrieben, dass eine Blutgasanalyse zumindest als initiale Untersuchung benötigt wird, wenn präzise Kohlendioxidpartialdruckwerte erzielt werden sollen [5, 45]. Im Allgemeinen ist die Kombination einer transkutanen Messung mit BGA aus dem arterialisierten Ohrläppchen unabdingbar, um valide und reproduzierbare Ergebnisse zu erzielen [13, 45]. In dieser Studie war vor allem während der körperlichen Belastung keine Momentaufnahme, sondern eine kontinuierliche Überwachung für den Vergleich beider Sauerstoffzufuhrsysteme erwünscht, sodass das SENTEC *Digital Monitoring System* verwendet wurde.

Die transkutane Messung von Sauerstoffsättigung, Kohlendioxidpartialdruck und Pulsfrequenz über das SENTEC-Gerät wurde in dieser Studie unter Belastung in Form des *Shuttle Walking Tests* durchgeführt. Üblicherweise wird das SENTEC-Gerät in Ruhe verwendet, beispielsweise während Überwachungen in der Nacht oder auf Intensivstation bei liegenden Patientinnen und Patienten [19]. Bei der Analyse der Messergebnisse zeigte sich, dass bei einigen Personen über die Messzeiten hinweg keine kontinuierliche Datenaufzeichnung vorhanden war. Beispielsweise wurden zwar Werte für die Baseline aufgezeichnet, allerdings fehlten vier Messpunkte der Sauerstoffsättigung zur Isotime. Eine Begründung hierfür könnte sein, dass die Probandinnen oder Probanden während des Gehstests in Bewegung waren, was sich auf einen einwandfreien Kontakt

des Sensors, welcher am Ohrläppchen befestigt und mit dem System über ein Kabel verbunden war, ausgewirkt haben könnte. Da allerdings aufgrund der unmittelbaren Begleitung der Patientin oder des Patienten durch die Untersuchende ein Ziehen am Kabel bewusst verhindert wurde, war das SENTEC *Digital Monitoring System* für die Untersuchungen geeignet und die Messergebnisse wiesen eine ausreichende Validität auf.

Für die Messung der Atemfrequenz wurde in der Studie der NOX MEDICAL *Nox T3 Portable Sleep Monitor* verwendet; vgl. Abschnitt 2.5.3. Der Atemfluss wurde über eine Nasenkanüle registriert. Eine mögliche Fehlerquelle bestand darin, dass die Atmung aufgrund der Belastung nicht mehr über die Nase, sondern durch den Mund erfolgte. In diesem Fall fand keine Aufzeichnung der Messwerte statt. Allerdings erfolgte bei der Mehrheit der Probandinnen und Probanden eine zuverlässige Messung und Aufzeichnung, sodass der *Nox T3 Portable Sleep Monitor* für die Messung der Atemfrequenz geeignet war.

Zur Ermittlung der Dyspnoe wurde die BORG-Skala als Bewertungsverfahren für die Schwere der subjektiven Belastungsdyspnoe verwendet. Hierzu erfolgte eine Befragung der Patientinnen und Patienten, bei welcher diese auf einer vorgegebenen Skala von 0 (überhaupt keine Atemnot) bis 10 (maximale Atemnot) aufzeigen sollten, wie stark ihre aktuelle Atemnot war; vgl. Abschnitt 2.5.7. Da es sich nicht um eine Messung, sondern um eine subjektive Einschätzung der jeweiligen Patientin oder des jeweiligen Patienten handelte, besteht eine gewisse Schwankungsbreite hinsichtlich der von den Personen angegebenen Werte und eine mögliche Diskrepanz zu der tatsächlich vorgelegenen Atemnot. Dennoch besteht ein Vorteil darin, dass dieses Verfahren schnell und einfach anwendbar ist. Die Untersuchende erhält darüber hinaus unmittelbar einen guten Überblick über das subjektive Befinden der Patientinnen und Patienten. Wie in der Studie von Kendrick et al. (2000) beschrieben, ist die BORG-Skala ein valides und zuverlässiges Bewertungsverfahren für die Dyspnoe, welches gut mit anderen klinischen Parametern korreliert [50].

Die Erfassung der Gehstrecke wurde mit Hilfe der Applikation *FIT TESTS Beep* [62] durchgeführt; vgl. Abschnitt 2.5.6. Ebenso konnte hiermit die Anzahl der umrundeten Pylone und die Dauer des Belastungstests ermittelt werden. Die Startgeschwindigkeit und die Intervalle, in welchen die Geschwindigkeit sukzessive erhöht wurde, konnten vorgegeben werden, woraufhin die Applikation zuverlässig und gut wahrnehmbar die akustischen Signale automatisch generierte. Auf diese Weise konnten die Zeitpunkte, zu welchem die Geschwindigkeit im ISWT erhöht werden sollte, sehr präzise angegeben werden.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

In Kapitel 3 wurden die Ergebnisse dieser Studie in Form von deskriptiven und explorativen Statistiken dargestellt. Nachfolgend sollen diese Ergebnisse näher analysiert und besprochen werden.

4.2.1 Sauerstoffsättigung als primäre Zielgröße für den Unterschied zwischen Dauerfluss- und Demandsystem

In der vorliegenden Studie wurden nach unserem Wissensstand zum ersten Mal die Effekte der zusätzlichen Sauerstoffzufuhr über ein Demandsystem (DD) im Vergleich zum Dauerflusssystem (CF) während eines standardisierten Gehtests (ESWT) in einer großen Kohorte hypoxämischer COPD-Patientinnen und -Patienten untersucht. Die in dieser Studie primäre Zielgröße ist durch die Sauerstoffsättigung zum Zeitpunkt der Isotime gegeben.

Zwar wurden auch in weiteren Studien bereits das Demandsystem und das Dauerflusssystem unter Belastung verglichen, allerdings waren die Ergebnisse recht unterschiedlich. Zwei Studien ergaben, dass bei Belastung von COPD-Patientinnen und -Patienten das Demandsystem hinsichtlich der Aufrechterhaltung der Sauerstoffsättigung schlechter sei als das Dauerflusssystem [79, 96]. Roberts et al. (1996) untersuchten 15 Patientinnen und Patienten mit schwerer COPD in einem 6-Minuten-Gehstest. Im Vergleich von CF zu DD zeigte sich, dass DD weniger effektiv war als CF. Keines der Sauerstoffzufuhrsysteme konnte die Entsättigung verhindern, allerdings verhalf die Verwendung eines Dauerflusssystems die Sauerstoffsättigung und die Erholungsphase zu verbessern und die Gehstrecke zu verlängern [79]. Tiep et al. (2002) fanden heraus, dass DD und CF im Ruhezustand zu äquivalenten Sauerstoffsättigungswerten führten, während CF unter körperlicher Belastung auf einem Laufband dem Demandsystem überlegen war. Sobald die Sauerstoffzufuhr bei DD erhöht wurde, glichen sich die Sauerstoffsättigungswerte von CF und DD an, weshalb die Autoren empfehlen, dass das Demandsystem für Patientinnen und Patienten, welchen ein solches System verschrieben wurde, individuell evaluiert und eingestellt werden sollte, um die Wirksamkeit und Effizienz zu gewährleisten und die verschriebenen Sauerstoffsättigungswerte zu erreichen [96]. Im Gegensatz dazu zeigten andere Studien wiederum in ihren Ergebnissen, dass es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Sauerstoffsättigung zwischen DD und CF gibt [9, 10, 24, 25, 65, 92]. In diesen Studien wurden die Belastungstests bei Fuhrmann et al. (2004), bei Strickland et al. (2009) und bei Marti et al. (2013) in Form eines 6-Minuten-Gehtests und bei Braun et al. (1992) mit einem 12-Minuten-Gehstest durchgeführt. Garrod et al. (1999) verwendeten einen ISWT, wohingegen die Patientinnen und Patienten bei Bower et al. (1988) den Test auf einem Laufband absolvierten. Der Nachteil all dieser Studien ist, dass neben der teils geringen Fallzahl auch die genannten Belastungsverfahren generell nicht genügend standardisiert sind. Des Weiteren sind die Ergebnisse am Ende des 6-Minuten-Gehtests aufgrund der unterschiedlichen Gehstreckenentfernungen nicht vergleichbar. In dieser Studie dahingegen wurde aus diesem Grund, wie in Abschnitt 4.1 beschrieben, erstmalig die Belastung in Form des ESWTs in einer

großen Kohorte hypoxämischer COPD-Patientinnen und -Patienten verwendet [32, 33], da dies sowohl eine gute Validität als auch eine hohe Reliabilität in der Erhebung der körperlichen Belastbarkeit bei COPD-Patientinnen und -Patienten gewährleistet [76, 89]. Der Vorteil eines ESWTs im Vergleich zu einem 6-Minuten-Gehtest liegt darin, dass die Geschwindigkeit vorgegeben ist und dass mit Hilfe der Isotime ein direkter Vergleich der Belastbarkeit mit einem anderen Sauerstoffzufuhrsystem ermöglicht wird [32]. Des Weiteren wird der ESWT mit konstanter Geschwindigkeit von 85 % der Höchstgeschwindigkeit des ISWTs durchgeführt, was hinsichtlich der Intensität mit einer typisch alltäglichen Aktivität vergleichbar ist [98].

Bezüglich der Sauerstoffsättigung ergab sich in der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Studie, dass zur Isotime kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Sauerstoffzufuhrsystemen nachzuweisen war. In Abschnitt 3.1 stellen Tabelle 3.2 und Abbildung 3.2 anschaulich dar, dass es ebenso zu allen anderen Messzeiten (zur Baseline sowie zu 20 %, 40 %, 60 % und 80 % der Isotime) keinen statistisch signifikanten Unterschied der Sauerstoffsättigung im Vergleich von CF zu DD gab. Dies widerlegt das Ergebnis der oben genannten Studien von Roberts et al. (1996) und Tiep et al. (2002) [79, 96], nach welchen der Wert der Sauerstoffsättigung bei Verwendung eines Demandsystems wesentlich niedriger sei als bei Gebrauch eines Dauerflusssystems. In der vorliegenden Studie allerdings zeigt sich nicht nur kein statistisch signifikanter, sondern auch kein klinisch relevanter Unterschied in der Sauerstoffsättigung, da die Differenzen hinsichtlich der Sauerstoffsättigung zwischen CF und DD zumeist unter der geforderten klinischen Relevanz von 4 % lagen; vgl. Abschnitt 2.6.1. Mit zunehmender Belastung fallen die Mittelwerte der Sauerstoffsättigung bei beiden Sauerstoffzufuhrsystemen gleichermaßen mit nahezu äquivalenten Werten ab.

In der in Abschnitt 3.1.1 beschriebenen Subgruppenanalyse haben lediglich nur 11 Patientinnen und Patienten (17 %) deutlich höhere Werte der Sauerstoffsättigung ($\text{SpO}_2 \geq 4\%$ zugunsten von DD) mit dem Demandsystem erreicht. Vergleichend dazu haben 26 % der Probandinnen und Probanden ($n = 17$) eine Sauerstoffsättigung von 4 % oder mehr zugunsten von CF erzielt, was Tabelle 3.3 zu entnehmen ist. Als genereller Trend lässt sich somit feststellen, dass in Anbetracht der Sauerstoffsättigung die Verwendung von CF für mehr Patientinnen und Patienten von Vorteil war. Einige Patientinnen und Patienten, die an dieser Studie teilgenommen haben, konnten eine deutlich höhere Sauerstoffsättigung (bis zu 13 %) bei Verwendung von CF verzeichnen. Auch die Mittelwerte der Sauerstoffsättigung von CF der gesamten Stichprobengröße weisen leicht höhere Werte auf als die von DD, wobei die Werte weder klinisch relevant noch statistisch signifikant höher sind. Die Ursache für den niedrigen Wert der Sauerstoffsättigung mit dem Demandsystem war nicht eindeutig zu identifizieren. Als mögliche Begründung kommt in Betracht, dass einige Patientinnen und Patienten Schwierigkeiten mit der Verwendung des Demandsystems hatten, denn ein Sauerstoffbolus kann im Demandsystem nur freigesetzt werden, wenn auch die inspiratorisch nasale Triggerung korrekt durchgeführt wurde. Atmet die Probandin oder der Proband, die/der ein Demandsystem verwendet, beispielsweise aufgrund der zunehmenden Belastung nur noch durch den Mund und nicht mehr über die Nase, kann kein Sauerstoffbolus mehr freigesetzt werden und es könnte ein entsprechender Abfall der Sauerstoffsättigung erfolgen. Beim Dauerflusssystem

dahingegen treten solche Probleme nicht auf, da dieses System sowohl bei der Inspiration als auch bei der Expiration Sauerstoff liefert und die Person somit auch unter Belastung kontinuierlich mit Sauerstoff versorgt wird. Auch wenn davon auszugehen war, dass Patientinnen und Patienten, die bereits mit Demandsystemen vertraut waren, diese richtig verwenden, indem sie ausschließlich durch die Nase atmen, konnte dies auch nicht dazu beitragen, dass das Demandsystem zu einer verbesserten Sauerstoffsättigung führte, denn Personen mit Erfahrung in Demandsystemen (etwa 53 %) erzielten ebenso niedrigere Sauerstoffsättigungswerte; vgl. Tabelle 3.3.

Es zeigte sich zwar in der Subgruppenanalyse, dass mehr Patientinnen und Patienten eine Sauerstoffsättigung von mindestens 4 % zugunsten von CF (17 Personen; 26 %) im Vergleich zu DD (11 Personen; 17 %) hatten, allerdings zeigte die Mehrzahl der Probandinnen und Probanden (38 Personen; 57 %) zum Zeitpunkt der Isotime keine klinisch relevanten Unterschiede in der Sauerstoffsättigung, da die Differenzen hinsichtlich von SpO_2 zwischen CF und DD vorwiegend stets kleiner als 4 % waren; vgl. Tabelle 3.3 und die schwarzen Punkte in der grau schattierten Fläche in Abbildung 3.3. Insgesamt können die beiden Sauerstoffzufuhrsysteme somit im Hinblick auf die Sauerstoffsättigung als äquivalent angesehen werden.

Nachdem über die gesamte Stichprobengröße betrachtet keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Sauerstoffsättigung zu identifizieren waren, wurde die gesamte Population im Hinblick auf Nebenzielparameter (Geschlecht, BMI und Verwendung eines Rollators) unterteilt und gesondert analysiert, um mögliche Prädiktoren für die Benutzung eines bestimmten Sauerstoffzufuhrsystems herauszukristallisieren. Die entsprechenden Ergebnisse sind in Abschnitt 3.2 mit Tabelle 3.4 aufgezeigt.

Zunächst wurde hierzu der Einfluss des Geschlechts auf die Sauerstoffsättigung für den Vergleich von CF zu DD ermittelt. In vielen Studien wurden bereits Untersuchungen durchgeführt, in welchen explizit zwischen Frauen und Männern mit hypoxämischer COPD unterschieden wurde. Insgesamt steigt die Prävalenz von Frauen mit COPD in den letzten Jahren stetig an, was auf den vermehrten Tabakkonsum zurückzuführen ist. Weiterhin ist aber auch ein höheres Risiko für rauchbedingte Lungenfunktionsstörungen bei Frauen zu beobachten. Wie Han et al. (2007) und Reybrouck et al. (1999) beschreiben, weisen weibliche Probanden eine schwerere Dyspnoe und eine niedrigere maximale Sauerstoffaufnahme als männliche auf [40, 77]. In Anbetracht dieser Studien liegt ein geschlechtsabhängiger Vergleich der Sauerstoffsättigungswerte zwischen den beiden Sauerstoffzufuhrsystemen nahe. In Tabelle 3.4 zeigt sich hierzu jedoch keine statistische Signifikanz ($p = 0,885$), sodass festgestellt werden kann, dass im Hinblick auf die Sauerstoffsättigung beide Sauerstoffzufuhrsysteme sowohl für Frauen als auch für Männer gleichermaßen von Vorteil sind.

Um einen möglichen Einfluss von Gewicht und Körpergröße auf die Sauerstoffsättigung bei der Verwendung von verschiedenen Sauerstoffzufuhrsystemen zu analysieren, wurde der Body-Mass-Index (BMI) aller Patientinnen und Patienten näher betrachtet. Die Studien von Gupta et al. (2014), Kapur et al. (2013) und Vold et al. (2012) beschreiben, dass Personen mit erhöhtem BMI allgemein einen deutlich schlechteren Sauerstoffsättigungswert erfahren [38, 48, 103]. Kapur

et al. (2013) beschreiben hierzu, dass Fettleibigkeit mit einer restriktiven Ventilationsstörung und einer verminderten Einsekundenkapazität, Vitalkapazität, totaler Lungenkapazität, forcierten Vitalkapazität, funktioneller Residualkapazität und einem expiratorischen Reservevolumen einhergeht. Diese Veränderungen seien vermutlich auf die zusätzliche mechanische Belastung des Fettgewebes zurückzuführen, welche sowohl die Brustwand als auch das Zwerchfell in ihrer Compliance behindert. Des Weiteren kann Fettleibigkeit periphere Atemwegserkrankungen und *Air trapping* verursachen [48]. Es ist anzunehmen, dass Probandinnen und Probanden mit erhöhtem BMI aufgrund der kontinuierlichen Sauerstoffgabe einen Vorteil bei Verwendung von Dauerflusssystemen erfahren. In der hierzu durchgeführten Subgruppenanalyse ergab sich keine statistische Signifikanz. Zusammenfassend vermag ein erhöhter BMI allgemein zu einer niedrigeren Sauerstoffsättigung beitragen, kann allerdings nicht als möglicher Prädiktor für eines der Sauerstoffzufuhrsysteme betrachtet werden.

Ein weiterer möglicher Prädiktor, der in dieser Studie analysiert wurde, ist die Verwendung eines Rollators zur Mitführung des Sauerstoffzufuhrsystems. Mit dieser Thematik haben sich bereits zahlreiche Studien befasst. Crisafulli et al. (2007) und Solway (2001) beschreiben, dass die Verwendung eines Rollators von hypoxämischen COPD-Patientinnen und -Patienten, die eine LTOT erhalten, die Belastungsfähigkeit verbessert und die subjektive Dyspnoe reduziert [17, 90]. Durch die Tatsache, dass das Tragen des Geräts in einem Rucksack mit einer höheren körperlichen Belastung einhergeht, ist somit das Mitführen in einem Rollator zu bevorzugen. Aufgrund des unterschiedlichen Gewichts der beiden Sauerstoffzufuhrsysteme könnte durch das schwerere Dauerflusssystem dennoch eine frühere Erschöpfung eingetreten sein, im Vergleich zum leichteren Demandsystem. Allerdings kann das Dauerflusssystem durch die kontinuierliche Sauerstoffzufuhr wiederum einen größeren Beitrag zum Ausgleich der Reduktion der Sauerstoffsättigung liefern. Das Dauerflusssystem ist somit zwar schwerer, bietet aber eine bessere Sauerstoffversorgung. Es ist aus diesen Gründen davon auszugehen, dass sich für beide Geräte im Mittel vergleichbare Sauerstoffsättigungswerte ergeben, was auch durch die Analyse in Abschnitt 3.2 und Tabelle 3.4 untermauert wird.

Insgesamt gab es über alle Messzeiten hinweg weder statistisch signifikante noch klinisch relevante Unterschiede der Sauerstoffsättigung zwischen Dauerfluss- und Demandsystem bei hypoxämischen COPD-Patientinnen und -Patienten unter standardisierten körperlichen Belastungsbedingungen.

4.2.2 Sekundäre Zielgrößen für den Unterschied zwischen Dauerfluss- und Demandsystem

Nachdem nun die primäre Zielgröße, die Sauerstoffsättigung, eingehend untersucht und diskutiert wurde, soll nun das Augenmerk auf die sekundären Zielgrößen gelegt werden, um einen möglichen Unterschied in der Verwendung eines Dauerflusssystems gegenüber einem Demandsystem nachzuweisen. Zu den sekundären Zielgrößen zählen der transkutane Kohlendioxidpartialdruck,

4 Diskussion

die Atemfrequenz, die Pulsfrequenz, die Dyspnoe und die Gehstrecke. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.2 und Abschnitt 3.3 dargestellt.

Zunächst soll der Kohlendioxidpartialdruck ($p\text{CO}_2$) als sekundäre Zielgröße betrachtet werden, da dieser Wert wie die Sauerstoffsättigung (SpO_2) auch eine wichtige Auskunft über das respiratorische System gibt. Während einer Belastung wird die Atemmuskulatur vermehrt beansprucht und kann zu einer zunehmenden Erschöpfung der Muskelkraft bei erhöhtem Energieverbrauch führen. Dabei wird eine Schonatmung eingestellt, welche mit einer $p\text{CO}_2$ -Erhöhung einhergeht [39, 55]. Insbesondere hypoxämische COPD-Patientinnen und -Patienten sind durch eine Hyperkapnie bis hin zu einer lebensbedrohlichen CO_2 -Narkose gefährdet [73]. In der vorliegenden Studie zeigte sich beim Kohlendioxidpartialdruck, dass dieser mit zunehmender Belastung ansteigt, vgl. Abbildung 3.4, was auch Aussagen von Koehler et al. (2014) bestätigen [55]. Die Mittelwerte des Kohlendioxidpartialdrucks für CF sind insgesamt über die gesamte Messung höher als für DD. In der statistischen Analyse zeigten sich bei zunehmender Belastung ab einer Zeit von 40 % der Isotime bis einschließlich der Isotime signifikante Unterschiede zwischen CF und DD hinsichtlich des transkutanen Kohlendioxidpartialdrucks; vgl. Tabelle 3.2. Eine mögliche Begründung für den signifikanten Einfluss von CF gegenüber DD auf den transkutanen Kohlendioxidpartialdruck könnte in der sauerstoffinduzierten Hyperkapnie liegen [2, 37]. Klinisch betrachtet fällt jedoch der Unterschied des Kohlendioxidpartialdrucks zwischen den beiden Sauerstoffgeräten während der Belastung mit einer Differenz von etwa 1,0 mmHg so gering aus, dass kein klinisch relevanter Unterschied festzustellen ist. Dies bestätigen auch Vivodtzev et al. (2017), die in ihrer Studie die Auswirkung eines automatisch adjustierenden Sauerstoffzufuhrsystems auf den transkutanen Kohlendioxidpartialdruck untersucht haben. Zwar konnte hier eine reduzierte Entsättigung und eine verbesserte Gehstrecke während eines ESWTs verzeichnet werden, allerdings konnten höhere Sauerstoffflussraten während der Belastung nicht zu einer signifikanten Änderung des transkutanen Kohlendioxidpartialdrucks beitragen [100].

Als weitere sekundäre Zielgrößen werden die Atemfrequenz, die Pulsfrequenz und die Dyspnoe eingehend betrachtet. Die Atemfrequenz gibt Auskunft über die Ventilation. Sie ist ein wichtiger Risikomarker zum Erkennen kritisch gefährdeter Personen im Alltag. Mit zunehmender Belastung und damit verbundenem Sauerstoffmangel erhöht sich die Atemfrequenz und somit auch die Atemarbeit, welche als Kompensationsmechanismus besonders bei hypoxämischen COPD-Patientinnen und -Patienten fungiert [85, 99]. Die Pulsfrequenz kann in der Regel mit der Herzfrequenz gleichgesetzt werden, da Patientinnen und Patienten mit bestimmten Formen der Arrhythmie von der Studie ausgeschlossen wurden. Wie Bot et al. (2000) und Schantz et al. (2019) beschreiben, existiert eine lineare Relation zwischen Herzfrequenz und Sauerstoffaufnahme [8, 82]. Steigen die Werte der Herzfrequenz an, so steigen auch die Werte der Sauerstoffaufnahme gleichwertig an. Somit lässt die Herzfrequenz bzw. die Pulsfrequenz Rückschlüsse auf die Belastungsfähigkeit in Bezug auf die Sauerstoffaufnahme zu. Die Dyspnoe kann herangezogen werden, um die Beanspruchungsintensität und das Anstrengungsempfinden während einer Belastung einzuschätzen [6].

Da das Demandsystem ausschließlich bei Inspiration einen Sauerstoffbolus freisetzt, das Dauerflusssystem dagegen kontinuierlich, kann zunächst vermutet werden, dass Probandinnen und Probanden mit Demandsystem bei maximaler Belastung jeweils höhere Werte für Atemfrequenz, Pulsfrequenz und Dyspnoe erfahren und somit einen Vorteil von der Nutzung eines Dauerflusssystems haben könnten. Wie in den Ergebnissen in Tabelle 3.2 und Abbildungen 3.5, 3.6 und 3.7 dargestellt, ergaben sich jedoch in der statistischen Analyse hinsichtlich keiner dieser Zielgrößen während der gesamten Messzeit statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Sauerstoffzufuhrsystemen, sodass beide als äquivalent angesehen werden können.

Schließlich wird auch die Gehstrecke als sekundäre Zielgröße für den Unterschied der Sauerstoffzufuhrsysteme näher beleuchtet. Wie Roberts et al. (1996) beschreiben, zeigen sowohl Dauerflusssysteme als auch Demandsysteme im Vergleich zu keiner zusätzlichen Sauerstoffzufuhr unter anderem eine Verbesserung hinsichtlich der Gehstrecke. Außerdem haben die Autoren festgestellt, dass im Vergleich der beiden Sauerstoffzufuhrsysteme Patientinnen und Patienten, die ein Dauerflusssystem verwendet haben, eine längere Gehstrecke zurücklegen konnten im Gegensatz zu solchen, die ein Demandsystem genutzt haben [79]. In der in dieser Arbeit präsentierten Studie wurde entsprechend angenommen, dass mit der Verwendung des Dauerflusssystems eine längere Gehstrecke erzielt werden kann als mit einem Demandsystem. Die Ergebnisse zeigen jedoch, dass sich weder ein statistisch signifikanter noch klinisch relevanter Unterschied zwischen Dauerfluss- und Demandsystem ergab. Wie in Abbildung 3.8 und in Tabelle 3.2 dargestellt, zeigt sich, dass Probandinnen und Probanden mit dem Dauerflusssystem zwar eine längere Gehstrecke zurückgelegt haben als solche mit dem Demandsystem, allerdings ist die mit dem Dauerflusssystem zurückgelegte Gehstrecke lediglich um etwa 4 % länger. Somit resultierten beide Sauerstoffzufuhrsysteme hinsichtlich der Gehstrecke in ähnlichen Distanzen und wiesen keine wesentlichen Unterschiede auf.

4.3 Limitationen der Studie

Die vorliegende Studie weist einige Einschränkungen auf, die nachfolgend näher beleuchtet werden sollen.

Diese Studie weist eine einfache Verblindung auf. Die Patientinnen und Patienten waren während der ESWTs gegenüber der Art des Sauerstoffgeräts komplett verblindet. Sie trugen die Geräte entweder in einem blickdicht verschlossenen Rucksack oder verdeckt in ihrem Rollator. Sensitive Personen und solche mit Demanderfahrung könnten dennoch erkannt haben, ob es sich bei der Sauerstoffzufuhr um einen kontinuierlichen Sauerstofffluss (CF) oder um einen Sauerstoffbolus handelte, der durch Inspiration getriggert wurde (DD), und so die Art der Sauerstoffgeräte identifizieren. Eine umfangreichere Verblindung konnte im Rahmen der Studie nicht realisiert werden. Zur Auswertung wurde der Statistiker für die Gruppenzuordnung verblindet.

Da es sich in dieser Studie um den Vergleich von zwei Sauerstoffzufuhrsystemen handelt und sich die Probandinnen und Probanden dessen bewusst waren, könnten sie sich während der Studie mehr auf ihre Atemtechnik fokussiert haben als sie es in ihrem alltäglichen Leben tun würden.

Des Weiteren unterlag die Messung des transkutanen Kohlendioxidpartialdrucks mittels des SENTEC *Digital Monitoring Systems* einer gewissen Messanfälligkeit, was sich in den teilweise unvollständigen Messergebnissen während der Belastung zeigte. Hierbei war ein einwandfreier Kontakt des V-SignTM-Sensors am Ohrläppchen der Probandinnen oder Probanden möglicherweise nicht vollständig gegeben.

Ebenso bei der Messung der Atemfrequenz mittels des NOX MEDICAL *Nox T3 Portable Sleep Monitors* während der ESWTs gab es einige unvollständige Messergebnisse. Hierbei konnte das Messgerät einen Atemfluss nur messen, wenn die Probandinnen oder Probanden ausschließlich durch die Nase atmeten. Das Ein- und Ausatmen durch den Mund aufgrund der Belastung könnte ein Grund für die fehlenden Messdaten gewesen sein.

4.4 Stärken der Studie

Neben einigen Limitationen weist die Studie ebenfalls viele Stärken auf.

Nach unserem Wissensstand wurden zum ersten Mal die Effekte der zusätzlichen Sauerstoffzufuhr über ein Demandsystem (DD) im Vergleich zum Dauerflusssystem (CF) während eines standardisierten Gehtests in Form eines *Endurance Shuttle Walking Tests* (ESWT) in einer großen Kohorte hypoxämischer COPD-Patientinnen und -Patienten untersucht. Sie ist die erste Studie, die einen standardisierten Belastungstest (ESWT) mit vorgegebener Geschwindigkeit verwendet und mit Hilfe der Isotime einen direkten und validen Vergleich der Belastbarkeit mit einem anderen Sauerstoffzufuhrsystem ermöglicht. Frühere Studien verwendeten in der Regel den 6-Minuten-Gehtest, bei welchem die Gehgeschwindigkeit nicht ausreichend standardisiert ist und innerhalb der vergleichenden Untersuchungen variieren kann. Der ESWT hingegen ermöglicht eine objektive Messung der Belastbarkeit und spricht stärker auf pharmakologische und nichtpharmakologische Interventionen an. Außerdem gibt der ESWT eine gute Validität und hohe Reliabilität in der Erhebung der Belastbarkeit hypoxämischer COPD-Patientinnen und -Patienten und ist in der Intensität der Belastung mit einer typischen, alltäglichen Aktivität vergleichbar. Darüber hinaus konnten zum ersten Mal unter diesen Bedingungen mögliche Prädiktoren wie Geschlecht, BMI sowie die Verwendung eines Rollators für den Vergleich von CF und DD unter standardisierten Bedingungen in Form des ESWTs untersucht werden.

Des Weiteren hat diese Studie viele methodische Stärken: Sie besitzt eine gute Stichprobengröße zur Gewährleistung der Reproduzierbarkeit, eine Randomisierung, eine einfache Verblindung und ein monozentrisches Design. Eine mögliche potenzielle Verzerrung der Studie wird somit reduziert. Durch die definierte Größe der Auswaschphase von 24 Stunden zwischen den Messungen und die gesonderte Überprüfung dieser Auswaschphase mit Hilfe des Vorschalttests konnten mögliche Überhangeffekte („Carryover-Effekte“) vermieden werden.

Weiterhin ist durch die transkutane Kohlendioxidpartialdruckbestimmung mittels des SENTEC *Digital Monitoring Systems* eine kontinuierliche Messung des Kohlendioxidpartialdrucks möglich gewesen. Eine Messung durch eine Blutgasanalyse hätte nur Momentaufnahmen ermöglichen können und wäre zudem kostenintensiv, zeitaufwändig und für die Patientinnen und Patienten unangenehmer gewesen.

4.5 Zusammenfassung der Diskussion

In dieser monozentrischen, randomisierten, einfach verblindeten, kontrollierten Crossover-Studie wurden zum ersten Mal die Effekte der zusätzlichen Sauerstoffzufuhr über ein Demandsystem (DD) im Vergleich zum Dauerflusssystem (CF) während eines standardisierten Gehtests in Form eines *Endurance Shuttle Walking Tests* (ESWT) mit vorgegebener Geschwindigkeit und unter Verwendung der Isotime in einer großen Kohorte mit 70 hypoxämischen COPD-Patientinnen und -Patienten untersucht.

Im Vergleich zum 6-Minuten-Gehtest stellt der *Shuttle Walking Test* eine bessere Standardisierung dar und spricht stärker auf pharmakologische und nichtpharmakologische Interventionen an [72, 74, 89]. Der ESWT stellt darüber hinaus einen guten Vergleich der Belastungsintensität der alltäglichen Aktivität dar und ermöglicht eine objektive Messung der Belastbarkeit. Mit Hilfe des SENTEC *Digital Monitoring Systems* konnten die Sauerstoffsättigung, der Kohlendioxidpartialdruck und die Pulsfrequenz während der Belastung kontinuierlich gemessen werden. Eine Blutgasanalyse aus dem arterialisierten Ohrläppchen hätte dagegen nur eine Momentaufnahme des Kohlendioxidpartialdruckwertes wiedergeben können, was keinen ausreichenden Vergleich für den Verlauf eines Belastungstests darstellen würde. Ebenso die Messung der Atemfrequenz mittels des NOX MEDICAL *Nox T3 Portable Sleep Monitors* als auch die Ermittlung der Dyspnoe anhand der BORG-Skala gaben zuverlässige und valide Ergebnisse wieder.

In dieser Arbeit zeigten die Ergebnisse, dass es weder einen statistisch signifikanten noch klinisch relevanten Unterschied der Sauerstoffsättigung zwischen einem Dauerfluss- und einem Demandsystem über alle Messzeiten hinweg gab. Wie die in Abschnitt 3.1.1 beschriebene Subgruppenanalyse zeigt, lässt sich ein genereller Trend feststellen, dass im Hinblick auf die Sauerstoffsättigung die Verwendung von CF für mehr Patientinnen und Patienten von Vorteil war (Differenz von SpO_2 zwischen CF und DD $\geq 4\%$ zugunsten von CF), da unter anderem bei einigen dieser Personen eine deutlich höhere Sauerstoffsättigung (bis zu 13%) unter dem Dauerflusssystem zu verzeichnen war. Die Mehrheit der Probandinnen und Probanden dieser Subgruppenanalyse zeigte allerdings zum Zeitpunkt der Isotime keinen klinisch relevanten Unterschied in der Sauerstoffsättigung, da die Differenzen hinsichtlich der Sauerstoffsättigung zwischen CF und DD stets kleiner als 4% waren. Des Weiteren weisen im Hinblick auf die gesamte Stichprobengröße und zu allen Messzeiten die Mittelwerte der Sauerstoffsättigung von CF leicht höhere Werte auf als von DD. Eine Begründung für den minimal niedrigeren Wert der Sauerstoffsättigung mit dem Demandsystem war nicht eindeutig zu identifizieren, wobei der Unterschied der Sauerstoffsättigungswerte ohnehin weder klinisch relevant noch statistisch signifikant war. In einer gesonderten Analyse, bei der alle Probandinnen und Probanden auf Nebenzielparаметer (Geschlecht, BMI, Verwendung eines Rollators) unterteilt wurden, um mögliche Prädiktoren für die Benutzung eines bestimmten Sauerstoffzufuhrsystems herauszukristallisieren, gab es zur Isotime keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen CF und DD; vgl. Abschnitt 3.2. Ein erhöhter BMI vermag zwar zu einem gewissen Grad einen Einfluss auf eine Absenkung der Sauerstoffsättigung haben, allerdings kann er nicht als Prädiktor für die Unterscheidung von den Sauerstoffzufuhrsystemen betrachtet werden.

Darüber hinaus wurden schließlich sekundäre Zielgrößen, wie transkutaner Kohlendioxidpartialdruck, Atemfrequenz, Pulsfrequenz, Dyspnoe und Gehstrecke eingehend untersucht, um einen Unterschied in den Sauerstoffzufuhrsystemen nachzuweisen; vgl. Tabelle 3.2 und Abschnitt 3.3. Es zeigten sich allerdings in der gesamten Stichprobengröße nur beim Kohlendioxidpartialdruck ab einer Zeit von 40 % der Isotime bis einschließlich der Isotime statistisch signifikante Unterschiede. Klinisch betrachtet fällt der Unterschied des Kohlendioxidpartialdrucks zwischen CF und DD während der Belastung jedoch so gering aus, dass beide Sauerstoffgeräte als klinisch äquivalent angesehen werden können. Bei der Betrachtung der anderen sekundären Zielgrößen Atemfrequenz, Pulsfrequenz, Dyspnoe und Gehstrecke gab es sowohl klinisch als auch statistisch keine relevanten Unterschiede.

Insgesamt zeigt diese Studie, dass der Vergleich beider Sauerstoffzufuhrsysteme (Dauerflusssystem und Demandsystem) hinsichtlich Sauerstoffsättigung, transkutanem Kohlendioxidpartialdruck, Atemfrequenz, Pulsfrequenz, Dyspnoe und Gehstrecke unter Belastung hypoxämischer COPD-Patientinnen und -Patienten keine signifikanten Unterschiede aufweist, so dass die physiologischen Effekte beider Sauerstoffzufuhrsysteme als äquivalent anzusehen sind.

Fazit und Ausblick

Nach unserem Wissensstand wurden in dieser Studie erstmalig die Effekte einer Sauerstoffzufuhr über ein Demandsystem im Vergleich zum Dauerflusssystem während eines standardisierten Gehtests in Form eines *Endurance Shuttle Walking Tests* mit vorgegebener Geschwindigkeit und unter Verwendung der Isotime in einer großen Kohorte hypoxämischer COPD-Patientinnen und -Patienten mit Langzeitsauerstofftherapie untersucht. Der hierbei verwendete *Shuttle Walking Test* stellt im Vergleich zum 6-Minuten-Gehstest eine bessere Standardisierung und einen guten Vergleich der Belastungsintensität der alltäglichen Aktivität dar.

Die Ergebnisse der in dieser Arbeit präsentierten Crossover-Studie zeigen, dass unter standardisierten und einheitlichen Belastungsbedingungen weder statistisch signifikante noch klinisch relevante Unterschiede zwischen dem hier untersuchten Dauerfluss- und Demandsystem hinsichtlich Sauerstoffsättigung, Atemfrequenz, Pulsfrequenz, Dyspnoe und Gehstrecke bei hypoxämischen COPD-Patientinnen und -Patienten erkennbar sind. Der transkutane Kohlendioxidpartialdruck zeigte zwar statistisch signifikante Unterschiede, was auf eine sauerstoffinduzierte Hyperkapnie zurückzuführen sein könnte [2, 37], allerdings lagen die gemessenen Differenzen unterhalb der anzunehmenden klinischen Relevanz.

Da die beiden Flüssigsauerstoffsysteme bezüglich der physiologischen Wirksamkeit für die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer gleichermaßen von Vorteil waren, sich jedoch in Größe, Gewicht und Nutzungsdauer unterscheiden, wird der Gebrauch eines Demandsystems für hypoxämische COPD-Patientinnen und -Patienten empfohlen. Das für diese Studie verwendete Demandsystem ist im gefüllten Zustand wesentlich kleiner, handlicher und leichter als das Dauerflusssystem. Darüber hinaus verfügt es über eine längere Nutzungsdauer, da es nur während der frühen Inspiration einen Sauerstoffbolus freisetzt, wohingegen das Dauerflusssystem sowohl während der Ein- als auch der Ausatmung eine kontinuierliche Sauerstoffzufuhr ermöglicht.

Im Zusammenhang mit den in dieser Arbeit dargelegten Ergebnissen ist für hypoxämische COPD-Patientinnen und -Patienten eine individuelle Anpassung der Sauerstoffzufuhrsysteme zu empfehlen, bei der die Art des Geräts als auch die Einstellung des Sauerstoffflusses für jede Person evaluiert und konfiguriert werden sollte. Nur so kann die Wirksamkeit und die Effizienz gewährleistet und die angestrebten Sauerstoffsättigungswerte erreicht werden.

Darüber hinaus sollten noch weitere portable Sauerstoffzufuhrsysteme herangezogen und in ihrer Wirksamkeit analysiert werden. Hierzu beschreiben Glöckl et al. (2019) einen Vergleich mit einem als Demandsystem ausgebildeten portablen Sauerstoffkonzentrator [32]. Im Gegensatz zu Flüssigsauerstoffsystemen bieten Sauerstoffkonzentratoren allgemein einen großen Komfort bezüglich der Handhabung, da sie nicht regelmäßig über große Flüssigsauerstofftanks abgefüllt werden müssen, sondern Sauerstoff aus der Umgebungsluft beziehen und zudem mit Hilfe des häuslichen Stromnetzes betrieben werden können. Aufgrund technischer Randbedingungen weisen auch Sauerstoffkonzentratoren ein niedrigeres Gewicht in der Ausführung als Demandsystem auf [67]. In der in dieser Publikation veröffentlichten Studie konnten jedoch keine Prädiktoren identifiziert werden, die einen Schluss zulassen, ob ein Demand- (Flüssigsauerstoff oder über einen Konzentrator) oder ein Dauerflusssystem zu einer höheren, niedrigeren oder gleichbleibenden Sauerstoffsättigung führt [32].

Basierend hierauf sollten zusätzliche, umfangreiche Untersuchungen mit verschiedenen portablen Sauerstoffzufuhrsystemen unter standardisierten und einheitlichen Belastungsbedingungen erfolgen, bei denen die individuelle Sauerstoffsättigung und weitere Zielgrößen unter anderem in Ruhe, unter Belastung und im Schlaf bei hypoxämischen COPD-Patientinnen und -Patienten analysiert und verglichen werden. In Bezug auf die Messungen könnte die Verwendung eines Sensors mit drahtloser Kommunikation zum SENTEC *Digital Monitoring System* oder die Nutzung tragbarer Kapnographen zu einer Verbesserung des Kontakts zwischen Sensor und Hautoberfläche beitragen.

Durch fortwährende Forschung, wissenschaftliche Studien und technische Innovationen kann so in Zukunft die Lebensqualität vieler hypoxämischer COPD-Patientinnen und -Patienten wesentlich verbessert werden.

Zusammenfassung

Die chronisch obstruktive Atemwegserkrankung (*Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, COPD) ist eine vermeidbare und behandelbare Erkrankung, die mit nicht vollständig reversibler, progredient verlaufender Atemwegsobstruktion einhergeht. Sie ist eine der führenden Ursachen für Morbidität und Mortalität und wird laut Prognosen im Jahr 2020 die dritthäufigste Todesursache weltweit sein. Eine frühzeitige therapeutische Behandlung ist essentiell, da somit die Symptome gelindert, die Lebensqualität deutlich verbessert und die Krankheitsprogression verlangsamt wird. Zu den apparativen Therapieformen zählen neben der nicht-invasiven Beatmung auch die Langzeitsauerstofftherapie. Patientinnen und Patienten mit chronischer Hypoxämie und chronischer respiratorischer Insuffizienz im Stadium IV profitieren von einer Langzeitbehandlung mit Sauerstoff bei einer Anwendung von 16–24 Stunden pro Tag. Sie verlängert die Überlebenszeit und verbessert die Belastungsintensität bzw. -dauer. In der klinischen Praxis werden für die Langzeitsauerstofftherapie zwei unterschiedliche Sauerstoffzufuhrsysteme verwendet: das Dauerfluss- und das Demandsystem. Beide Formen ermöglichen Patientinnen und Patienten durch ihre kleine, leichte und handliche Ausführung eine gute Mobilität. Das Dauerflusssystem geht mit erheblich höherem Verbrauch von Sauerstoff einher, weil der Sauerstoff sowohl während der Ein- als auch während der Ausatmung freigesetzt wird. Das Demandsystem, welches nur nach inspiratorisch nasaler Triggerung durch die Personen einen Sauerstoffbolus freisetzt, spart Sauerstoff ein und kann zu einer vergleichbaren Sauerstoffsättigung bei COPD-Patientinnen und -Patienten in Ruhe führen. Welches tragbare Sauerstoffzufuhrsystem allerdings unter Belastung in der Praxis am geeignetsten ist, wurde noch nicht ausreichend untersucht. Es gibt bereits einige Studien bei COPD-Patientinnen und -Patienten, in denen der Effekt des Dauerflusssystems unter Belastung untersucht wurde. Jedoch gibt es noch keine Studie, in der diese beiden Sauerstoffzufuhrsysteme bei einem geeigneten Kollektiv mit ausreichender Fallzahl unter standardisierten Testbedingungen analysiert wurden.

In dieser Studie wurden zum ersten Mal die Effekte der zusätzlichen Sauerstoffzufuhr über ein Demandsystem im Vergleich zum Dauerflusssystem während eines standardisierten Gehtests in Form eines *Endurance Shuttle Walking Tests* mit vorgegebener Geschwindigkeit und unter Verwendung der Isotime in einer großen Kohorte hypoxämischer COPD-Patientinnen und -Patienten untersucht. Der *Shuttle Walking Test* stellt im Vergleich zum 6-Minuten-Gehtest eine bessere Standardisierung und einen guten Vergleich der Belastungsintensität der alltäglichen Aktivität dar.

Insgesamt wurden 77 hypoxämische COPD-Patientinnen und -Patienten mit Langzeitsauerstofftherapie für die monozentrische, randomisierte, einfach verblindete, kontrollierte Crossover-Studie im Rahmen ihres dreiwöchigen, multidisziplinären Rehabilitationsprogramms in der *Schön Klinik Berchtesgadener Land* in Schönau am Königssee rekrutiert. Davon wurden 70 Personen in die Analyse eingebunden. Zunächst erfolgte ein *Incremental Shuttle Walking Test*. Nach frühestens 24 Stunden nahmen sie an zwei weiteren Belastungsgehtests (*Endurance Shuttle Walking Test*) mit zwei Sauerstoffzufuhrsystemen in randomisierter Reihenfolge und im zeitlichen Abstand von 24 Stunden teil. Primäre Zielgröße war die Sauerstoffsättigung während des Verlaufs der Belastung zur Isotime. Sekundäre Zielgrößen waren transkutaner Kohlendioxidpartialdruck, Atemfrequenz und Pulsfrequenz sowie Dyspnoe und Gehstrecke. Ebenso wurde die gesamte Stichprobengröße im Hinblick auf Nebenzielparameter (Geschlecht, BMI und Verwendung eines Rollators) unterteilt und gesondert analysiert, um mögliche Prädiktoren für die Benutzung eines bestimmten Sauerstoffgeräts zu identifizieren.

Die Ergebnisse zeigen, dass unter diesen standardisierten und einheitlichen Belastungsbedingungen zu allen Messzeiten weder statistisch signifikante noch klinisch relevante Unterschiede zwischen Dauerflusssystem und Demandsystem hinsichtlich der Sauerstoffsättigung bei hypoxämischen COPD-Patientinnen und -Patienten erkennbar sind. In einer gesonderten Subgruppenanalyse zeigte sich lediglich ein genereller Trend, dass im Hinblick auf die Sauerstoffsättigung die Benutzung eines Dauerflusssystems für mehr Patientinnen und Patienten von Vorteil war, da bei einigen dieser Personen eine deutlich höhere Sauerstoffsättigung (bis zu 13 %) zu verzeichnen war und die Differenzen bezogen auf die Sauerstoffsättigung zwischen beiden Geräten die geforderte klinische Relevanz von 4 % erfüllten. Die Mehrheit der Personen dieser Subgruppenanalyse zeigte allerdings zum Zeitpunkt der Isotime keinen klinisch relevanten Unterschied in der Sauerstoffsättigung. Die Untersuchung möglicher Prädiktoren zeigte zur Isotime keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Dauerflusssystem und Demandsystem hinsichtlich der Sauerstoffsättigung. Insgesamt ergibt sich, dass die beiden untersuchten Sauerstoffzufuhrsysteme im Hinblick auf primäre als auch sekundäre Zielgrößen unter Belastung hypoxämischer COPD-Patientinnen und -Patienten keine klinisch relevanten Unterschiede aufweisen und somit bezogen auf den physiologischen Einfluss als gleichwertig anzusehen sind.

Aus praktischer Sicht bietet das hier verwendete Demandsystem den Vorteil, dass es im Vergleich zum Dauerflusssystem kleiner, leichter und somit handlicher ist und zusätzlich eine längere Nutzungsdauer hat. Im Zusammenhang mit den analysierten Ergebnissen ist für hypoxämische COPD-Patientinnen und -Patienten eine individuelle Anpassung der Sauerstoffzufuhrsysteme zu empfehlen, bei der die Art des Geräts als auch die Einstellung des Sauerstoffflusses für jede Person evaluiert und konfiguriert werden sollte. Nur so kann die Wirksamkeit und die Effizienz gewährleistet und die angestrebten Sauerstoffsättigungswerte erreicht werden. Basierend auf dieser Studie sollten zusätzliche, umfangreiche Untersuchungen mit verschiedenen portablen Sauerstoffzufuhrsystemen unter standardisierten und einheitlichen Belastungsbedingungen erfolgen, bei denen die individuelle Sauerstoffsättigung und weitere Zielgrößen unter anderem in Ruhe, unter Belastung und im Schlaf bei hypoxämischen COPD-Patientinnen und -Patienten analysiert und verglichen werden.

Summary

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a preventable and treatable pulmonary disease which is associated with not fully reversible, progressive respiratory symptoms, and airflow limitation. It is one of the leading causes of morbidity and mortality and is projected to be the third leading cause of death by 2020. A premature therapeutic treatment is essential, as it alleviates symptoms, improves the quality of life, and slows down the progression of the disease. *Long-term oxygen therapy* is a recommended therapy option for hypoxemic COPD patients and improves the chances of survival significantly. Patients with chronic hypoxemia and chronic respiratory insufficiency of stage IV benefit from 16–24 hours long-term oxygen therapy per day as it increases lifespan and improves exercise intensity and duration. In clinical practice, two different oxygen-delivery systems are used for long-term oxygen therapy: a *continuous-oxygen-flow system* and a *demand-oxygen-delivery system*. Both systems are small, handy, portable, and allow good mobility for the patients. The continuous-oxygen-flow system is associated with higher consumption of oxygen because oxygen is supplied continuously during both inspiration and expiration. The demand-oxygen-delivery system delivers a bolus of oxygen during early inspiration and needs to be triggered by the patient's inspiratory effort, but no oxygen is supplied during expiration. There is, however, a lack of evidence with respect to which oxygen-delivery system is most suitable during exercise. In fact, there are various studies that have already examined the effect of a continuous-oxygen-flow system during exercise. However, there is no study that compared the effects of the continuous-oxygen-flow system and the demand-oxygen-delivery system using a standardized, externally paced walk-test procedure in a sufficiently large sample of hypoxemic patients.

This is the first study which examines the effects of supplemental oxygen delivery with a demand-oxygen-delivery system compared to a continuous-oxygen-flow system during a standardized, externally paced walk-test procedure in form of an *Endurance Shuttle Walking Test* at isotime in a large sample of hypoxemic COPD patients. Compared to the 6-minute walk test the Endurance Shuttle Walking Test provides a better standardization, is well validated, and offers high reliability for measuring endurance-walk capacity in COPD patients. It is therefore comparable to the intensity of typical daily activities. In total, 77 hypoxemic COPD patients with long-term oxygen therapy were enrolled in the monocentric, randomized, single-blinded, controlled cross-over trial that was conducted during a three-week inpatient pulmonary rehabilitation program at

Summary

the *Schön Klinik Berchtesgadener Land* in Schönau am Königssee, Germany. Out of the initial 77 participants, 70 hypoxemic COPD patients were included in the analysis. For this study, an *Incremental Shuttle Walking Test* was initially performed by the patients. At least 24 hours thereafter, patients participated in two additional walking tests (Endurance Shuttle Walking Test) with two oxygen-delivery systems in randomized order. There was a wash-out phase of 24 hours between these two Endurance Shuttle Walking Tests. The primary outcome was the oxygen saturation during the exercise at isotime. Secondary outcomes were transcutaneous partial pressure of carbon dioxide, breathing frequency, and pulse rate, as well as dyspnea and walking distance. Furthermore, patients were analyzed with respect to secondary target parameters (gender, BMI, and use of a rollator) in order to identify potential predictors for the use of a specific oxygen-delivery system.

The results of this study show that under these standardized workload conditions, there are neither statistically significant nor clinically relevant differences between the continuous-oxygen-flow system and the demand-oxygen-delivery system concerning oxygen saturation in hypoxemic COPD patients during the entire exercise. A separate subgroup analysis merely reveals a general trend in which more patients benefited from oxygen saturation using the continuous-oxygen-flow system since some of these patients had a significantly higher oxygen saturation (up to 13 %) and the difference in oxygen saturation between the continuous-oxygen-flow system and the demand-oxygen-delivery system reached the required clinical-relevance level of 4 %. However, the majority of participants in this subgroup analysis did not show any clinically relevant difference in oxygen saturation at isotime. Additionally, the results of the analysis identifying potential predictors did not show any statistically significant differences between the continuous-oxygen-flow system and the demand-oxygen-delivery system with respect to oxygen saturation at isotime. In summary, no clinically relevant differences in primary and secondary outcomes could be identified when comparing the scrutinized oxygen-delivery systems among hypoxemic COPD patients, and thus both may be considered equivalent with respect to the physiological impact.

From a practical point of view, the demand-oxygen-delivery system used in this study offers a bigger advantage compared to the continuous-oxygen-flow system as it is smaller and lighter and has a longer operating life. Based on the results analyzed in this present study, hypoxemic COPD patients are advised to individually adapt to one of these oxygen-delivery systems in order to evaluate and configure the type of oxygen delivery as well as the oxygen-flow adjustment for each patient. Only this way efficiency and the intended levels of oxygen saturation can be achieved. Based on this study, additional, comprehensive comparisons with other existing portable oxygen-delivery systems should be investigated under standardized and uniform workload conditions. Here, not only the oxygen saturation, but also other outcomes should be considered and analyzed at rest, during exercise, and during sleep.

Literaturverzeichnis

- [1] ABBOUD, R. T. ; VIMALANATHAN, S.: Pathogenesis of COPD. Part I. The role of protease-antiprotease imbalance in emphysema. In: *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 12 (2008), Nr. 4, S. 361–367.
- [2] ABDO, W. F. ; HEUNKS, L. M. A.: Oxygen-induced hypercapnia in COPD: myths and facts. In: *Crit. Care* 16 (2012), Nr. 5, S. 323. – DOI: 10.1186/cc11475.
- [3] ARAND, M.: Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD): Klassifikation geändert. In: *Dtsch. Arztebl.* 114 (2017), Nr. 9, S. 18–20. – DOI: 10.3238/PersPneumo.2017.03.03.04.
- [4] ARASTÉH, K. ; BAENKLER, H.-W. ; BIEBER, C. ; BRANDT, R. ; CHATTERJEE, T. T.: *Duale Reihe Innere Medizin.* 4. überarbeitete Auflage. Stuttgart : Thieme. – ISBN 978-3131181640.
- [5] BOLLIGER, D. ; STEINER, L. A. ; KASPER, J. ; AZIZ, O. A. ; FILIPOVIC, M. ; SEEBERGER, M. D.: The accuracy of non-invasive carbon dioxide monitoring: A clinical evaluation of two transcutaneous systems. In: *Anaesthesia* 62 (2007), Nr. 4, S. 394–399. – DOI: 10.1111/j.1365-2044.2007.04987.x.
- [6] BORG, G.: Anstrengungsempfinden und körperliche Aktivität. In: *Dtsch. Arztebl.* 101 (2004), Nr. 15, S. A 1016–1021. URL: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/41326>. – abgerufen am 30. Oktober 2020.
- [7] BÖSCH, D. ; STEFFEL, J. (Hrsg.) ; LÜSCHER, T. (Hrsg.): *Lunge und Atemwege.* Heidelberg, Berlin : Springer, 2014. – ISBN 978-3-642-28222-5.
- [8] BOT, S. D. M. ; HOLLANDER, A. P.: The relationship between heart rate and oxygen uptake during non-steady state exercise. In: *Ergonomics* 43 (2000), Nr. 10, S. 1578–1592. – DOI: 10.1080/001401300750004005.
- [9] BOWER, J. S. ; BROOK, C. J. ; ZIMMER, K. ; DAVIS, D.: Performance of a Demand Oxygen Saver System during Rest, Exercise, and Sleep in Hypoxemic Patients. In: *Chest* 94 (1988), Nr. 1, S. 77–80. – DOI: 10.1378/chest.94.1.77.

- [10] BRAUN, S. R. ; SPRATT, G. ; SCOTT, G. C. ; ELLERSIECK, M.: Comparison of Six Oxygen Delivery Systems for COPD Patients at Rest and during Exercise. In: *Chest* 102 (1992), Nr. 3, S. 694–698. – DOI: 10.1378/chest.102.3.694.
- [11] BUIST, A. S. ; MCBURNIE, M. A. ; VOLLMER, W. M. ; GILLESPIE, S. ; BURNEY, P. ; MANNINO, D. M. ; MENEZES, A. M. ; SULLIVAN, S. D. ; LEE, T. A. ; WEISS, K. B. ; JENSEN, R. L. ; MARKS, G. B. ; GULSVIK, A. ; NIZANKOWSKA-MOGILNICKA, E.: International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. In: *Lancet* 370 (2007), Nr. 9589, S. 741–750. – DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61377-4.
- [12] BUIST, A. S. ; MCBURNIE, M. A. ; VOLLMER, W. M. ; GILLESPIE, S. ; BURNEY, P. ; MANNINO, D. M. ; MENEZES, A. M. B. ; SULLIVAN, S. D. ; LEE, T. A. ; WEISS, K. B. ; JENSEN, R. L. ; MARKS, G. B. ; GULSVIK, A. ; NIZANKOWSKA-MOGILNICKA, E.: International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. In: *Lancet* 370 (2018), Nr. 9589, S. 741–750. – DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61377-4.
- [13] CARTER, R. ; BANHAM, S. W.: Use of transcutaneous oxygen and carbon dioxidentensions for assessing indices of gas exchangeduring exercise testing. In: *Respir. Med.* 94 (2000), S. 350–355. – DOI: 10.1053/rmed.1999.0714.
- [14] CELLI, B. R. ; MACNEE, W. ; AGUSTI, A. ; ANZUETO, A. ; BERG, B. ; BUIST, A. ; CALVERLEY, P. M. A. ; CHAVANNES, N. ; DILLARD, T. ; FAHY, B. ; FEIN, A. ; HEFFNER, J. ; LAREAU, S. ; MEEK, P. ; MARTINEZ, F. ; McNICHOLAS, W. ; MURIS, J. ; AUSTEGARD, E. ; PAUWELS, R. ; RENNARD, S. ; ROSSI, A. ; SIAFAKAS, N. ; TIEP, B. ; VESTBO, J. ; WOUTERS, E. ; ZUWALLACK, R.: Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: A summary of the ATS/ERS position paper. In: *Eur. Respir. J.* 23 (2004), Nr. 6, S. 932–946. – DOI: 10.1183/09031936.04.00014304.
- [15] CELLI, B. R. ; COTE, C. G. ; MARIN, J. M. ; CASANOVA, C. ; MONTES DE OCA, M. ; MENDEZ, R. A. ; PINTO PLATA, V. ; CABRAL, H. J.: The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: *N. Engl. J. Med.* 350 (2004), Nr. 10, S. 1005–1012. – DOI: 10.1056/NEJMoa021322.
- [16] CRANSTON, J. M. ; CROCKETT, A. ; MOSS, J. ; ALPERS, J. H.: Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. In: *Cochrane Database Syst. Rev.* (2005), Nr. 4. – DOI: 10.1002/14651858.CD001744.pub2.
- [17] CRISAFULLI, E. ; COSTI, S. ; BLASIO, F. D. ; BISCIONE, G. ; AMERICI, F. ; PENZA, S. ; EUTROPIO, E. ; PASQUA, F. ; FABBRI, L. M. ; CLINI, E. M.: Effects of a Walking Aid in COPD Patients Receiving Oxygen Therapy. In: *Chest* 131 (2007), Nr. 4, S. 1068–1074. – DOI: 10.1378/chest.06-2108.

- [18] DYER, C. A. E. ; SINGH, S. J. ; STOCKLEY, R. A. ; SINCLAIR, A. J. ; HILL, S. L.: The incremental shuttle walking test in elderly people with chronic airflow limitation. In: *Thorax* 57 (2002), Nr. 1, S. 34–38. – DOI: 10.1136/thorax.57.1.34.
- [19] EBERHARD, P.: The Design, Use, and Results of Transcutaneous Carbon Dioxide Analysis: Current and Future Directions. In: *Anesth. Analg.* 105 (2007), Nr. 6 Suppl., S. 48–52. – DOI: 10.1213/01.ane.0000278642.16117.f8.
- [20] ENG, J.: Sample Size Estimation: How Many Individuals Should Be Studied? In: *Radiology* 227 (2003), Nr. 2, S. 309–313. – DOI: 10.1148/radiol.2272012051.
- [21] EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY: *European Lung White Book*, URL: <https://web.archive.org/web/20191208163104/https://www.erswhitebook.org/>. – archiviert durch Archive.org am 8. Dezember 2019, abgerufen am 30. Oktober 2020.
- [22] FREE SOFTWARE FOUNDATION / GNU-PROJEKT: *GNU PSPP*. <https://www.gnu.org/software/pspp>, 2018. – Version 1.2.0-g0fb4db, 2018-11-09, 64 Bit.
- [23] FREE SOFTWARE FOUNDATION / GNU-PROJEKT: *GNU Octave*. <https://www.gnu.org/software/octave>, 2019. – Version 5.1.0, 64 Bit.
- [24] FUHRMAN, C. ; CHOUAID, C. ; HERIGAULT, R. ; HOUSSET, B. ; ADNOT, S.: Comparison of four demand oxygen delivery systems at rest and during exercise for chronic obstructive pulmonary disease. In: *Respir. Med.* 98 (2004), Nr. 10, S. 938–944. – DOI: 10.1016/j.rmed.2004.03.010.
- [25] GARROD, R. ; BESTALL, J. C. ; PAUL, E. ; WEDZICHA, J. A.: Evaluation of pulsed dose oxygen delivery during exercise in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. In: *Thorax* 54 (1999), Nr. 3, S. 242–244. – DOI: 10.1136/thx.54.3.242.
- [26] GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE: Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2017 Report. Version: 2017. URL: <https://web.archive.org/web/20170709220015/http://goldcopd.org/download/326>. – Forschungsbericht. – archiviert durch Archive.org am 9. Juli 2017, abgerufen am 30. Oktober 2020.
- [27] GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE: Pocket Guide to COPD Diagnosis, Management, and Prevention, 2017 Report. Version: 2017. URL: <https://web.archive.org/web/20170709214149/http://goldcopd.org/download/361>. – Forschungsbericht. – archiviert durch Archive.org am 9. Juli 2017, abgerufen am 30. Oktober 2020.
- [28] GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE: Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2019 Report. Version: 2019. URL: <https://web.archive.org/web/20190501061638/https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD->

- 2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf. – Forschungsbericht. – archiviert durch Archive.org am 1. Mai 2017, abgerufen am 30. Oktober 2020.
- [29] GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE: Pocket Guide to COPD Diagnosis, Management and Prevention: A Guide for Health Care Professionals, 2019 Report. Version: 2019. URL: https://web.archive.org/web/20190918174513/https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-POCKET-GUIDE-FINAL_WMS.pdf. – Forschungsbericht. – archiviert durch Archive.org am 18. September 2019, abgerufen am 30. Oktober 2020.
- [30] GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE: Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2020 Report. Version: 2020. URL: <https://web.archive.org/web/20191104192859/https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2020-REPORT-ver1.0wms.pdf>. – Forschungsbericht. – archiviert durch Archive.org am 4. November 2019, abgerufen am 30. Oktober 2020.
- [31] GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE: Pocket Guide to COPD Diagnosis, Management and Prevention: A Guide for Health Care Professionals, 2020 Report. Version: 2020. URL: <https://web.archive.org/web/20191217141547/https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/11/GOLD-2020-POCKET-GUIDE-FINAL-pgsized-wms.pdf>. – Forschungsbericht. – archiviert durch Archive.org am 17. Dezember 2019, abgerufen am 30. Oktober 2020.
- [32] GLOECKL, R. ; JAROSCH, I. ; SCHNEEBERGER, T. ; FIEDLER, C. ; LAUSEN, M. ; WEINGAERTNER, J. ; HITZL, W. ; KENN, K. ; KOCZULLA, A. R.: Comparison of supplemental oxygen delivery by continuous versus demand based flow systems in hypoxemic COPD patients – A randomized, single-blinded cross-over study. In: *Respir. Med.* 156 (2019), S. 26–32. – DOI: 10.1016/j.rmed.2019.08.001.
- [33] GLOECKL, R. ; JAROSCH, I. ; SCHNEEBERGER, T. ; LAUSEN, M. ; FIEDLER, C. ; KENN, K.: Comparison of Two Demand Oxygen Delivery Systems (Liquid Oxygen Versus Concentrator) During Walking in Hypoxemic COPD Patients – Preliminary Results of a Randomized, Single-Blinded, Cross-Over Trial. In: *A109. Highlights in Pulmonary Rehabilitation: ILD, Adjuncts, and Inspiratory Muscle Training*. Washington, D.C. (USA) : 2017 International Conference of the American Thoracic Society, May 19–24, 2017, S. A2855. URL: https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2017.195.1_MeetingAbstracts.A2855. – abgerufen am 30. Oktober 2020.
- [34] GLOECKL, R. ; OSADNIK, C. ; BIES, L. ; LEITL, D. ; KOCZULLA, A.-R. ; KENN, K.: Comparison of continuous flow versus demand oxygen delivery systems in patients with COPD: A systematic review and meta-analysis. In: *Respirology* 24 (2019), Nr. 4, S. 329–337. – DOI: 10.1111/resp.13457.

- [35] GOMPELMANN, D. ; EBERHARDT, R. ; HERTH, F.: Endoskopische Volumenreduktion bei COPD – eine kritische Bestandsaufnahme. In: *Dtsch. Arztebl. Int.* 111 (2014), S. 827–833. – DOI: 10.3238/arztebl.2014.0827.
- [36] GREENE, S.: *SVG icon of two standard gaming dice*. URL: <https://de.wikipedia.org/wiki/Datei:2-Dice-Icon.svg>. Version: Dez. 2008. – Lizenz: Creative Commons CC BY-SA 3.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/deed.de>), es wurden keine Änderungen vorgenommen; Bilddatei abgerufen am 30. Oktober 2020.
- [37] GRENSEMANN, J. ; FUHRMANN, V. ; KLUGE, S.: Sauerstofftherapie in der Intensiv- und Notfallmedizin. In: *Dtsch. Arztebl. Int.* 115 (2018), Nr. 27–28, S. 455–462. – DOI: 10.3238/arztebl.2018.0455.
- [38] GUPTA, S. S. ; GOTH, D. ; NARULA, G. ; SIRCAR, J.: Correlation of BMI and oxygen saturation in stable COPD in Northern India. In: *Lung India* 31 (2014), Nr. 1, S. 29–34. – DOI: 10.4103/0970-2113.125891.
- [39] HAIDL, P. ; CLEMENT, C. ; WIESE, C. ; DELLWEG, D. ; KÖHLER, D.: Long-Term Oxygen Therapy Stops the Natural Decline of Endurance in COPD Patients with Reversible Hypercapnia. In: *Respiration* 71 (2004), Nr. 4, S. 342–347. – DOI: 10.1159/000079637.
- [40] HAN, M. K. ; POSTMA, D. ; MANNINO, D. M. ; GIARDINO, N. D. ; BUIST, S. ; CURTIS, J. L. ; MARTINEZ, F. J.: Gender and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 176 (2007), Nr. 12, S. 1179–1184. – DOI: 10.1164/rccm.200704-553CC.
- [41] HEROLD, G.: *Innere Medizin 2020*. Gerd Herold, 2019. – ISBN 978-3-9814660-9-6.
- [42] HERREJÓN, A. ; INCHAURRAGA, I. ; PALOP, J. ; PONCE, S. ; PERIS, R. ; TERRÁDEZ, M. ; BLANQUER, R.: Usefulness of Transcutaneous Carbon Dioxide Pressure Monitoring to Measure Blood Gases in Adults Hospitalized for Respiratory Disease. In: *Archiv. Bronconeumol.* 42 (2006), Nr. 5, S. 225–229. – DOI: 10.1016/S1579-2129(06)60450-3.
- [43] HICKEY, G. L. ; GRANT, S. W. ; DUNNING, J. ; SIEPE, M.: Statistical primer: sample size and power calculations—why, when and how? In: *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 54 (2018), Nr. 1, S. 4–9. – DOI: 10.1093/ejcts/ezy169.
- [44] HOLLAND, A. E. ; SPRUIT, M. A. ; TROOSTERS, T. ; PUHAN, M. A. ; PEPIN, V. ; SAEY, D. ; MCCORMACK, M. C. ; CARLIN, B. W. ; SCIURBA, F. C. ; PITTA, F. ; WANGER, J. ; MACINTYRE, N. ; KAMINSKY, D. A. ; CULVER, B. H. ; REVILL, S. M. ; HERNANDES, N. A. ; ANDRIANOPOULOS, V. ; CAMILLO, C. A. ; MITCHELL, K. E. ; LEE, A. L. ; HILL, C. J. ; SINGH, S. J.: An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. In: *Eur. Respir. J.* 44 (2014), Nr. 6, S. 1428–1446. – DOI: 10.1183/09031936.00150314.

- [45] HORVATH, C. M. ; BRUTSCHE, M. H. ; BATY, F. ; RÜDIGER, J. J.: Transcutaneous versus blood carbon dioxide monitoring during acute noninvasive ventilation in the emergency department – a retrospective analysis. In: *Swiss Med. Wkly.* 146 (2016), Nr. w14373. – DOI: 10.4414/smw.2016.14373.
- [46] HUGHES, J. A. ; MACARTHUR, A. M. ; HUTCHISON, D. C. ; HUGH-JONES, P.: Long term changes in lung function after surgical treatment of bullous emphysema in smokers and ex-smokers. In: *Thorax* 39 (1984), Nr. 2, S. 140–142. – DOI: 10.1136/thx.39.2.140.
- [47] JONES, P. W. ; HARDING, G. ; BERRY, P. ; WIKLUND, I. ; CHEN, W.-H. ; KLINE LEIDY, N.: Development and first validation of the COPD Assessment Test. In: *Eur. Respir. J.* 34 (2009), Nr. 3, S. 648–654. – DOI: 10.1183/09031936.00102509.
- [48] KAPUR, V. K. ; WILSDON, A. G. ; AU, D. ; AVDALOVIC, M. ; ENRIGHT, P. ; FAN, V. S. ; HANSEL, N. N. ; HECKBERT, S. R. ; JIANG, R. ; KRISHNAN, J. A. ; MUKAMAL, K. ; YENDE, S. ; BARR, R. G.: Obesity Is Associated With a Lower Resting Oxygen Saturation in the Ambulatory Elderly: Results From the Cardiovascular Health Study. In: *Respir. Care* 58 (2013), Nr. 5, S. 831–837. URL: <http://rc.rcjournal.com/content/58/5/831>. – abgerufen am 30. Oktober 2020.
- [49] KARDOS, P. ; VOGELMEIER, C. ; BUHL, R. ; CRIÉE, C.-P. ; WORTH, H.: The Prospective Non-Interventional DACCORD Study in the National COPD Registry in Germany: design and methods. In: *BMC Pulm. Med.* 15 (2015), Nr. 1, S. 2. – DOI: 10.1186/1471-2466-15-2.
- [50] KENDRICK, K. R. ; BAXI, S. C. ; SMITH, R. M.: Usefulness of the modified 0–10 Borg scale in assessing the degree of dyspnea in patients with COPD and asthma. In: *J. Emerg. Nurs.* 26 (2000), Nr. 3, S. 216–222. – DOI: 10.1016/S0099-1767(00)90093-X.
- [51] KENN, K. ; HEINZELMANN, I.: Rehabilitation in der Pneumologie (Pulmonary rehabilitation). In: *Dtsch. med. Wochenschr.* 137 (2012), Nr. 31/32, S. 1575–1578. – DOI: 10.1055/s-0032-1305154.
- [52] KENN, K.: Angst und Depression bei COPD. In: *Pneumo News* 8 (2016), Nr. 3, S. 35–38. – DOI: 10.1007/s15033-016-0397-7.
- [53] KENN, K.: *Effects of Supplemental Oxygen Delivery via Demand versus Continuous Flow in Hypoxemic COPD Patients*. Klinikum Berchtesgadener Land der Schön-Kliniken, Apr. 2016. (NCT02744170) . URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02744170>. – abgerufen am 30. Oktober 2020.
- [54] KIM, V. ; BENDITT, J. O. ; WISE, R. A. ; SHARAFKHANEH, A.: Oxygen Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: *Proc. Am. Thorac. Soc.* 5 (2008), Nr. 4, S. 513–518. – DOI: 10.1513/pats.200708-124ET.

- [55] KOEHLER, U. ; HILDEBRANDT, O. ; JERRENTROP, L. ; KOEHLER, K.-I. ; KIANINEJAD, P. ; SOHRABI, K. ; SCHÄFER, H. ; KENN, K.: Die Langzeit-Sauerstoff-Therapie (LTOT) – Was sollten Arzt, Versorger und Krankenkasse wissen? In: *Pneumologie* 68 (2014), Nr. 3, S. 193–198. – DOI: 10.1055/s-0033-1359198.
- [56] LACASSE, Y. ; SÉRIÈS, F. ; MARTIN, S. ; MALTAIS, F.: Nocturnal Oxygen Therapy in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Survey of Canadian Respiriologists. In: *Can. Respir. J.* 14 (2007), Nr. 6, S. 343–348. – DOI: 10.1155/2007/487831.
- [57] LANG, H.: *Beatmung für Einsteiger*. 3., aktualisierte und erweiterte Auflage. Heidelberg, Berlin : Springer, 2020. – ISBN 978-3-662-59293-9.
- [58] LARSEN, R. ; ZIEGENFUSS, T.: *Pocket Guide Beatmung*. 3., aktualisierte Auflage. Heidelberg, Berlin : Springer, 2019. – ISBN 978-3-662-59656-2.
- [59] LEE, G. J. ; LEE, S. W. ; OH, Y.-M. ; LEE, J. S. ; LEE, S.-D. ; SHIN, C. S. ; LEE, T. S.: A Pilot Study Comparing 2 Oxygen Delivery Methods for Patients' Comfort and Administration of Oxygen. In: *Respir. Care* 59 (2014), Nr. 8, S. 1191–1198. – DOI: 10.4187/respcare.02937.
- [60] LEGGETT, R. J. ; COOKE, N. J. ; CLANCY, L. ; LEITCH, A. G. ; KIRBY, B. J. ; FLENLEY, D. C.: Long-term domiciliary oxygen therapy in cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. In: *Thorax* 31 (1976), Nr. 4, S. 414–418. – DOI: 10.1136/thx.31.4.414.
- [61] LOPEZ, A. D. ; SHIBUYA, K. ; RAO, C. ; MATHERS, C. D. ; HANSELL, A. L. ; HELD, L. S. ; SCHMID, V. ; BUIST, S.: Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. In: *Eur. Respir. J.* 27 (2006), Nr. 2, S. 397–412. – DOI: 10.1183/09031936.06.00025805.
- [62] MAC-LLOYD: *FIT TESTS Beep*. URL: <https://web.archive.org/web/20150701165159/https://play.google.com/store/apps/details?id=com.mac.lloyd.fittests.beep-tests>. – Übersetzung der Webseite: <https://translate.google.com/translate?hl=de&sl=bg&tl=en&u=https%3A%2F%2Fweb.archive.org%2Fweb%2F20150701165159%2Fhttps%3A%2F%2Fplay.google.com%2Fstore%2Fapps%2Fdetails%3Fid%3Dcom.mac.lloyd.fittests.beep-tests>, archiviert durch Archive.org am 1. Juli 2015, abgerufen am 30. Oktober 2020.; in der Studie wurde die Version von Februar 2016 verwendet.
- [63] MAGNUSSEN, H. ; KIRSTEN, A.-M. ; KÖHLER, D. ; MORR, H. ; SITTER, H. ; WORTH, H.: Leitlinien zur Langzeit-Sauerstofftherapie. In: *Pneumologie* 62 (2008), Nr. 12, S. 748–756. – DOI: 10.1055/s-2008-1038290.
- [64] MANNINO, D. M. ; BUIST, A. S.: Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. In: *Lancet* 370 (2018), Nr. 9589, S. 765–773. – DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61380-4.

- [65] MARTÍ, S. ; PAJARES, V. ; MORANTE, F. ; RAMÓN, M.-A. ; LARA, J. ; FERRER, J. ; GÜELL, M.-R.: Are Oxygen-Conserving Devices Effective for Correcting Exercise Hypoxemia? In: *Respir. Care* 58 (2013), Nr. 10, S. 1606–1613. – DOI: 10.4187/respcare.02260.
- [66] MCCRUM-GARDNER, E.: Sample size and power calculations made simple. In: *Int. J. Ther. Rehabil.* 17 (2010), Nr. 1, S. 10–14. – DOI: 10.12968/ijtr.2010.17.1.45988.
- [67] MESSENGER, B. ; DUNNE, P. ; CHATBURN, R. ; WILLIAMS, T.: Continuous vs. Pulse Dose Point & Counterpoint. In: *Respiratory Management*, September 2009 issue of HME Business, URL: <https://web.archive.org/web/20180428093426/https://hme-business.com/Articles/2009/09/01/Continuous-Flow-vs-Pulse-Dose.aspx>. – archiviert durch Archive.org am 28. April 2018, abgerufen am 30. Oktober 2020.
- [68] MÜLLEROVA, H. ; AGUSTI, A. ; ERQOU, S. ; MAPEL, D. W.: Cardiovascular Comorbidity in COPD: Systematic Literature Review. In: *Chest* 144 (2013), Nr. 4. – DOI: 10.1378/chest.12-2847.
- [69] NIKOLAIDIS, P.: Age-predicted vs. measured maximal heart rate in young team sport athletes. In: *Niger. Med. J.* 55 (2014), Nr. 4, S. 314–320. – DOI: 10.4103/0300-1652.137192.
- [70] NOX MEDICAL EHF: *Nox T3 Handbuch*. Version 2.3. Reykjavík (Island), 2017. URL: https://web.archive.org/web/20190920163258/https://support.noxmedical.com/hc/en-us/article_attachments/115000184093/DE-_Nox_T3_Manual.pdf. – archiviert durch Archive.org am 20. September 2019, abgerufen am 30. Oktober 2020.
- [71] PARK, H. Y. ; KANG, D. ; SHIN, S. H. ; YOO, K.-H. ; RHEE, C. K. ; SUH, G. Y. ; KIM, H. ; SHIM, Y. M. ; GUALLAR, E. ; CHO, J. ; KWON, O. J.: Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer incidence in never smokers: a cohort study. In: *Thorax* 75 (2020), Nr. 6, S. 506–509. – DOI: 10.1136/thoraxjnl-2019-213732.
- [72] PEPIN, V. ; BRODEUR, J. ; LACASSE, Y. ; MILOT, J. ; LEBLANC, P. ; WHITTON, F. ; MALTAIS, F.: Six-minute walking versus shuttle walking: responsiveness to bronchodilation in chronic obstructive pulmonary disease. In: *Thorax* 62 (2007), Nr. 4, S. 291–298. – DOI: 10.1136/thx.2006.065540.
- [73] PLAGMANN, M.: *Das Verhalten des Kohlenstoffdioxid-Partialdruckes während des 6-Minuten-Gehtests und in der Nacht bei Patienten mit COPD IV*. Marburg an der Lahn (Deutschland), Philipps-Universität Marburg, Diss., 2015. – DOI: 10.17192/z2015.0273.
- [74] PUENTE-MAESTU, L. ; PALANGE, P. ; CASABURI, R. ; LAVENEZIANA, P. ; MALTAIS, F. ; NEDER, J. A. ; O'DONNELL, D. E. ; ONORATI, P. ; PORSZASZ, J. ; RABINOVICH, R. ; ROSSITER, H. B. ; SINGH, S. ; TROOSTERS, T. ; WARD, S.: Use of exercise testing in the evaluation of interventional efficacy: An official ERS statement. In: *Eur. Respir. J.* 47 (2016), Nr. 2, S. 429–460. – DOI: 10.1183/13993003.00745-2015.

- [75] PUHAN, M. A. ; GIMENO-SANTOS, E. ; CATES, C. J. ; TROOSTERS, T.: Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. In: *Cochrane Database Syst. Rev.* (2016), Nr. 12. – DOI: 10.1002/14651858.CD005305.pub4.
- [76] REVILL, S. M. ; MORGAN, M. D. L. ; SINGH, S. J. ; WILLIAMS, J. ; HARDMAN, A. E.: The endurance shuttle walk: a new field test for the assessment of endurance capacity in chronic obstructive pulmonary disease. In: *Thorax* 54 (1999), Nr. 3, S. 213–222. – DOI: 10.1136/thx.54.3.213.
- [77] REYBROUCK, T. ; FAGARD, R.: Gender Differences in the Oxygen Transport System During Maximal Exercise in Hypertensive Subjects. In: *Chest* 115 (1999), Nr. 3, S. 788–792. – DOI: 10.1378/chest.115.3.788.
- [78] RIES, A. L. ; BAULDOFF, G. S. ; CARLIN, B. W. ; CASABURI, R. ; EMERY, C. F. ; MAHLER, D. A. ; MAKE, B. ; ROCHESTER, C. L. ; ZUWALLACK, R. ; HERRERIAS, C.: Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. In: *Chest* 131 (2007), Nr. 5, S. 4S–42S. – DOI: 10.1378/chest.06-2418.
- [79] ROBERTS, C. M. ; BELL, J. ; WEDZICHA, J. A.: Comparison of the efficacy of a demand oxygen delivery system with continuous low flow oxygen in subjects with stable COPD and severe oxygen desaturation on walking. In: *Thorax* 51 (1996), Nr. 8, S. 831–834. – DOI: 10.1136/thx.51.8.831.
- [80] ROEDIGER, R. ; BECK-SCHIMMER, B. ; THEUSINGER, O. M. ; RUSCH, D. ; SEIFERT, B. ; SPAHN, D. R. ; SCHMID, E. R. ; BAULIG, W.: The Revised Digital Transcutaneous PCO₂/SpO₂ Ear Sensor Is a Reliable Noninvasive Monitoring Tool in Patients After Cardiac Surgery. In: *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 25 (2011), Nr. 2, S. 243–249. – DOI: 10.1053/j.jvca.2010.06.021.
- [81] RÖHRIG, B. ; DU PREL, J.-B. ; WACHTLIN, D. ; KWIECIEN, R. ; BLETNER, M.: Fallzahlplanung in klinischen Studien. In: *Dtsch. Arztebl. Int.* 107 (2010), Nr. 31-32, S. 552–556. – DOI: 10.3238/arztebl.2010.0552.
- [82] SCHANTZ, P. ; SALIER ERIKSSON, J. ; ROSDAHL, H.: The heart rate method for estimating oxygen uptake: analyses of reproducibility using a range of heart rates from commuter walking. In: *Eur. J. Appl. Physiol.* 119 (2019), Nr. 11, S. 2655–2671. – DOI: 10.1007/s00421-019-04236-0.
- [83] SCHIERGENS, T.: *BASICS Chirurgie*. 4. Auflage. Elsevier, 2018. – ISBN 978-3-437-42519-6.
- [84] SCHNELL, K. ; WEISS, C. O. ; LEE, T. ; KRISHNAN, J. A. ; LEFF, B. ; WOLFF, J. L. ; BOYD, C.: The prevalence of clinically-relevant comorbid conditions in patients with physician-diagnosed COPD: A cross-sectional study using data from NHANES 1999–2008. In: *BMC Pulmo. Med.* 12 (2012), Nr. 1, S. 26. – DOI: 10.1186/1471-2466-12-26.

- [85] SCHUDT, F. ; GROSS, V. ; SOHRABI, K. ; FISCHER, P. ; HOFMANN, S. ; NOEH, C. ; HILDEBRANDT, O. ; KOEHLER, U.: Die nächtliche Atemfrequenz bei COPD-Patienten unterschiedlicher GOLD-Schweregrade mit/ohne Nikotinkonsum: Berechnet mittels Atemgeräuschanalyse. In: *Pneumologie* 73 (2019), Nr. 8, S. 465–469. – DOI: 10.1055/a-0859-4643.

- [86] SENTEC AG: *Bedienungsanleitung für das Digital Monitoring System (Softwareversion SMB SW-V08.00; MPB SW-V06.00)*. Therwil (Schweiz), 2014. URL: https://web.archive.org/web/20190920162353/https://www.sentec.com/fileadmin/documents/Labeling/Instruction_Manuals/8.0x/HB-005772-h-SDMS_InstructionManual_DE.pdf. – archiviert durch Archive.org am 20. September 2019, abgerufen am 30. Oktober 2020.

- [87] SINGH, S. J. ; MORGAN, M. D. ; HARDMAN, A. E. ; ROWE, C. ; BARDSLEY, P. A.: Comparison of oxygen uptake during a conventional treadmill test and the shuttle walking test in chronic airflow limitation. In: *Eur. Respir. J.* 7 (1994), Nr. 11, S. 2016–2020. URL: <https://erj.ersjournals.com/content/7/11/2016>. – abgerufen am 30. Oktober 2020.

- [88] SINGH, S. J. ; PUHAN, M. A. ; ANDRIANOPOULOS, V. ; HERNANDES, N. A. ; MITCHELL, K. E. ; HILL, C. J. ; LEE, A. L. ; CAMILLO, C. A. ; TROOSTERS, T. ; SPRUIT, M. A. ; CARLIN, B. W. ; WANGER, J. ; PEPIN, V. ; SAEY, D. ; PITTA, F. ; KAMINSKY, D. A. ; MCCORMACK, M. C. ; MACINTYRE, N. ; CULVER, B. H. ; SCIURBA, F. C. ; REVILL, S. M. ; DELAFOSSE, V. ; HOLLAND, A. E.: An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. In: *Eur. Respir. J.* 44 (2014), Nr. 6, S. 1447–1478. – DOI: 10.1183/09031936.00150414.

- [89] SINGH, S. J. ; MORGAN, M. D. ; SCOTT, S. ; WALTERS, D. ; HARDMAN, A. E.: Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. In: *Thorax* 47 (1992), Nr. 12, S. 1019–1024. – DOI: 10.1136/thx.47.12.1019.

- [90] SOLWAY, S. B.: *The short-term effect of a rollator on functional exercise capacity in individuals with severe chronic obstructive pulmonary disease*. Toronto (Kanada), University of Toronto, Diss., 2001. URL: <https://web.archive.org/web/20191117130435/https://tspace.library.utoronto.ca/bitstream/1807/15404/1/MQ58885.pdf>. – archiviert durch Archive.org am 17. November 2019, abgerufen am 30. Oktober 2020.

- [91] STORRE, J. H. ; MAGNET, F. S. ; DREHER, M. ; WINDISCH, W.: Transcutaneous monitoring as a replacement for arterial PCO₂ monitoring during nocturnal non-invasive ventilation. In: *Respir. Med.* 105 (2011), Nr. 1, S. 143–150. – DOI: 10.1016/j.rmed.2010.10.007.

- [92] STRICKLAND, S. L. ; HOGAN, M. T. ; HOGAN, R. G. ; SOHAL, H. S. ; MCKENZIE, W. N. ; PETROSKI, G. F.: A Randomized Multi-Arm Repeated-Measures Prospective Study of Several Modalities of Portable Oxygen Delivery During Assessment of Functional Exercise Capacity. In: *Respir. Care* 54 (2009), Nr. 3, S. 344–349. URL: <http://rc.rcjournal.com/content/54/3/344>. – abgerufen am 30. Oktober 2020.
- [93] SUNDH, J. ; JANSON, C. ; LISSPERS, K. ; MONTGOMERY, S. ; STÄLLBERG, B.: Clinical COPD Questionnaire score (CCQ) and mortality. In: *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 7 (2012), S. 833–842. – DOI: 10.2147/COPD.S38119.
- [94] TANAKA, H. ; MONAHAN, K. D. ; SEALS, D. R.: Age-predicted maximal heart rate revisited. In: *J. Am. Coll. Cardiol.* 37 (2001), Nr. 1, S. 153–156. – DOI: 10.1016/S0735-1097(00)01054-8.
- [95] THE INKSCAPE PROJECT: *Inkscape*. <https://www.inkscape.org>, 2020. – Version 1.0, 64 Bit.
- [96] TIEP, B. L. ; BARNETT, J. ; SCHIFFMAN, G. ; SANCHEZ, O. ; CARTER, R.: Maintaining oxygenation via demand oxygen delivery during rest and exercise. In: *Respir. Care* 47 (2002), Nr. 8, S. 887–892. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12162799>. – abgerufen am 30. Oktober 2020.
- [97] TROOSTERS, T. ; PROBST, V. S. ; CRUL, T. ; PITTA, F. ; GAYAN-RAMIREZ, G. ; DECRAMER, M. ; GOSSELINK, R.: Resistance Training Prevents Deterioration in Quadriceps Muscle Function During Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 181 (2010), Nr. 10, S. 1072–1077. – DOI: 10.1164/rccm.200908-1203OC.
- [98] TROY, L. K. ; YOUNG, I. H. ; LAU, E. M. T. ; CORTE, T. J.: Exercise pathophysiology and the role of oxygen therapy in idiopathic interstitial pneumonia. In: *Respirology* 21 (2016), Nr. 6, S. 1005–1014. – DOI: 10.1111/resp.12650.
- [99] VAN GESTEL, A. J. R. ; TESCHLER, H.: *Physiotherapie bei chronischen Atemwegs- und Lungenerkrankungen: evidenzbasierte Praxis*. 2. Auflage. Berlin, Heidelberg : Springer, 2015. – ISBN 978-3-662-43678-3.
- [100] VIVODTZEV, I. ; L'HER, E. ; VOTTERO, G. ; YANKOFF, C. ; GRANGIER, A. ; MAYER, V. ; VEALE, D. ; MALTAIS, F. ; LELLOUCHE, F. ; PEPIN, J. L.: Automatically Adjusted Oxygen Flow Rates (FreeO2) Optimizes Oxygenation and Improves Walking Distance During Exercise in Hypercapnic O2-Dependent Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). In: *A109. Highlights in Pulmonary Rehabilitation: ILD, Adjuncts, and Inspiratory Muscle Training*. Washington, D.C. (USA) : 2017 International Conference, May 19–24, 2017, S. A2856. URL: https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2017.195.1_MeetingAbstracts.A2856. – abgerufen am 30. Oktober 2020.

- [101] VOGELMEIER, C. ; BUHL, R. ; BURGHUBER, O. ; CRIÉE, C.-P. ; EWIG, S. ; GODNIC-CVAR, J. ; HARTL, S. ; HERTH, F. ; KARDOS, P. ; KENN, K. ; NOWAK, D. ; RABE, K. F. ; STUDNICKA, M. ; WATZ, H. ; WELTE, T. ; WINDISCH, W. ; WORTH, H.: Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). In: *Pneumologie* 72 (2018), Nr. 4, S. 253–308. – DOI: 10.1055/s-0043-125031.
- [102] VOGELMEIER, C. F. ; CRINER, G. J. ; MARTINEZ, F. J. ; ANZUETO, A. ; BARNES, P. J. ; BOURBEAU, J. ; CELLI, B. R. ; CHEN, R. ; DECRAMER, M. ; FABBRI, L. M. ; FRITH, P. ; HALPIN, D. M. G. ; LÓPEZ VARELA, M. V. ; NISHIMURA, M. ; ROCHE, N. ; RODRIGUEZ-ROISIN, R. ; SIN, D. D. ; SINGH, D. ; STOCKLEY, R. ; VESTBO, J. ; WEDZICHA, J. A. ; AGUSTÍ, A.: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. In: *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 195 (2017), Nr. 5, S. 557–582. – DOI: 10.1164/rccm.201701-0218PP.
- [103] VOLD, M. L. ; AASEBØ, U. ; HJALMARSEN, A. ; MELBYE, H.: Predictors of oxygen saturation $\leq 95\%$ in a cross-sectional population based survey. In: *Respir. Med.* 106 (2012), Nr. 11, S. 1551–1558. – DOI: 10.1016/j.rmed.2012.06.016.
- [104] WELLEK, S. ; BLETTER, M.: Vom richtigen Umgang mit dem Crossover-Design in klinischen Studien. In: *Dtsch. Arztebl. Int.* 109 (2012), Nr. 15, S. 276–281. – DOI: 10.3238/arztebl.2012.0276.
- [105] WILLIAMS, N.: The Borg Rating of Perceived Exertion (RPE) scale. In: *Occup. Med.* 67 (2017), Nr. 5, S. 404–405. – DOI: 10.1093/occmed/kqx063.
- [106] WORLD HEALTH ORGANIZATION: *Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*. URL: <https://web.archive.org/web/20170715150104/http://www.who.int/respiratory/copd/en>. Version: 2017. – archiviert durch Archive.org am 15. Juli 2017, abgerufen am 30. Oktober 2020.
- [107] YOHANNES, A. M. ; BALDWIN, R. C. ; CONNOLLY, M. J.: Depression and anxiety in elderly outpatients with chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, and validation of the BASDEC screening questionnaire. In: *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 15 (2000), Nr. 12, S. 1090–1096. – DOI: 10.1002/1099-1166(200012)15:12<1090::AID-GPS249>3.0.CO;2-L.
- [108] YOUNG, R. P. ; HOPKINS, R. ; EATON, T. E.: Forced expiratory volume in one second: not just a lung function test but a marker of premature death from all causes. In: *Eur. Respir. J.* 30 (2007), Nr. 4, S. 616–622. – DOI: 10.1183/09031936.00021707.

Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren Damen und Herren . . .

(Nachnamen in alphabetischer Reihenfolge)

... in **Marburg**:

Adamkiewicz, Albert, Baarlink, Bartsch, Bauer, Baum, Becker, Bender, Best, Bien, Bliemel, Bonaterra, Brehm, Bücking, Cassebaum, Cetin, Czubayko, Damanakis, Dannlowski, Daut, Decher, del Rey, Dengler, Dettmeyer, Dietz, Doll, Donner-Banzhoff, Eberhart, Eikmann, El-Zayat, Eming, Ermisch, Eschbach, Eubel, Fendrich, Feuser, Frohme, Fuchs-Winkelmann, Geks, Gerstner, Glatzl, Görg, Grundmann, Haberhausen, Halaszovich, Häußermann, Hertl, Hildebrandt, Hofmann, Hoyer, Hönemann, Hundt, Jaques, Jerrentrup, Josephs, Kann, Kanngießer, Kinscherf, Kircher, Kirschbaum, Klose, Kluge, Kolb-Niemann, Köhler, König, Kösters, Kruse, Krüger, Kühnert, Lill, Lohoff, Löw, Luster, Mahnken, Maier, Malcherczyk, Mandic, Meissner, Milani, Mittag, Moll, Moosdorf, Mueller, Mutters, Mühlenbein, Neubauer, Neumüller, Nimsky, Oberkircher, Oberwinkler, Oliver, Opitz, Pagenstecher, Patrascan, Peterlein, Pfefferle, Pfützner, Plant, Preisig-Müller, Quaschner, Quint, Reese, Renke, Renz, Richter, Roelcke, Rost, Ruchholtz, Rüscher, Sahmland, Schäfer, Schieffer, Schmid, Schneider, Schratt, Schu, Schulze, Schunk, Schüttler, Schütz, Seitz, Sekundo, Sevinc, Sommer, Steiniger, Stief, Strik, Thieme, Thum, Timmesfeld, Uphoff, Vogelmeier, Vogt, Wagner, Weihe, Weiß, Werner, Westermann, Wilhelm, Wißniowski, Wittig, Worzfeld, Wrocklage, Wulf, Zavorotnyy.

... in **Schönau am Königssee**:

Kenn.

... in **Fulda**:

Isselstein, Repp, Sasaki, Weber.

Verzeichnis der akademischen Lehrer

... in **Tucson, Arizona (USA)** (Famulatur):

Enakpene, Janardhanan, Ott.

... in **München** (Famulatur):

Benedikter, Meyer.

... in **Dhulikel (Nepal)** (Famulatur):

Joshi, Ram, Shrestha.

... in **Niederweimar** (Famulatur):

Naumann, Schneider.

... in **München** (Praktisches Jahr):

Brunner, D'Haese, Erhardt, Gessinger, Hintermayr, Hornung, Legner, Lorenz, Malsam, Niedermann, Oberniedermayr, Orthuber, Push, Preuss, Rieger, Rothbauer, Sauckel, Schmidbauer, Schreyer, Semmler, Trautnitz, Uehlein, Voigt, Wasmaier, Wilms.

Danksagung

Abschließend möchte ich mich bei den Menschen bedanken, die mich während der Entstehung dieser Arbeit unterstützt, gefördert und ermutigt haben. Diese Arbeit wäre ohne die Unterstützung mehrerer Personen nicht zustande gekommen, die mit Ideen, Gesprächen, Anleitungen und Bemühungen beigesteuert haben. Am Ende blicke ich dankbar auf eine großartige Zeit voller unvergesslicher Momente zurück.

Zunächst gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. Klaus Kenn für die freundliche Überlassung des Themas und für die fachlich sehr lehrreiche Betreuung in Schönau am Königssee. Bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Andreas Jerrentrup für die gute Betreuung und hilfreiche Unterstützung. Ganz besonders danken möchte ich Herrn Dr. phil. Rainer Glöckl für die hervorragende und freundliche Betreuung während der Studiendurchführung, für die Beratung hinsichtlich der statistischen Auswertung sowie für die kontinuierliche Bereitschaft zum fachlichen Austausch und Diskussion von Resultaten. Außerdem gilt mein großer Dank Frau Dr. rer. med. Inga Jarosch und Frau Tessa Schneeberger, die mir stets beratend zur Seite standen und mit denen ich viel Spaß bei der Studiendurchführung hatte. Des Weiteren möchte ich mich bei allen freiwilligen Probandinnen und Probanden, den COPD-Patientinnen und -Patienten, und allen Kolleginnen und Kollegen der *Schön Klinik Berchtesgadener Land* in Schönau am Königssee für die Bereitwilligkeit, die angenehme Atmosphäre und die produktive Zusammenarbeit bedanken. Bei meiner Familie bedanke ich mich ganz herzlich, dass sie mich in jeder Phase motiviert und mir ausnahmslosen Rückhalt gegeben hat. Nicht zuletzt möchte ich mich ganz besonders bei Dr. rer. nat. Christoph Böttge bedanken, der mir zu jeder Zeit geduldig zur Seite stand. Danke für deine endlose Geduld, Liebe und Unterstützung.

Vielen Dank euch allen!



Publikationen

Im Rahmen der in dieser Inaugural-Dissertation präsentierten Studien und Ergebnisse sind folgende Publikationen entstanden und veröffentlicht worden:

Begutachtete Publikationen / Peer-reviewed publications

GLOECKL, R. ; JAROSCH, I. ; SCHNEEBERGER, T. ; FIEDLER, C. ; LAUSEN, M. ; WEINGAERTNER, J. ; HITZL, W. ; KENN, K. ; KOCZULLA, A. R.: Comparison of supplemental oxygen delivery by continuous versus demand based flow systems in hypoxemic COPD patients – A randomized, single-blinded cross-over study. In: *Respir. Med.* 156 (2019), S. 26–32. – DOI: 10.1016/j.rmed.2019.08.001.

(in dieser Inaugural-Dissertation mit [32] referenziert)

Kongressbeiträge / Conference proceedings

GLOECKL, R. ; JAROSCH, I. ; SCHNEEBERGER, T. ; LAUSEN, M. ; FIEDLER, C. ; KENN, K.: Comparison of Two Demand Oxygen Delivery Systems (Liquid Oxygen Versus Concentrator) During Walking in Hypoxemic COPD Patients – Preliminary Results of a Randomized, Single-Blinded, Cross-Over Trial. In: *A109. Highlights in Pulmonary Rehabilitation: ILD, Adjuncts, and Inspiratory Muscle Training*. Washington, D.C. (USA) : 2017 International Conference of the American Thoracic Society, May 19–24, 2017, S. A2855. URL: https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2017.195.1_MeetingAbstracts.A2855. – abgerufen am 30. Oktober 2020.

(in dieser Inaugural-Dissertation mit [33] referenziert)

PUBLIKATION I

GLOECKL, R. ; JAROSCH, I. ; SCHNEEBERGER, T. ; FIEDLER, C. ; **LAUSEN, M.** ;
WEINGAERTNER, J. ; HITZL, W. ; KENN, K. ; KOCZULLA, A. R.:

Comparison of supplemental oxygen delivery by continuous versus demand based flow systems
in hypoxemic COPD patients – A randomized, single-blinded cross-over study

In: *Respir. Med.* 156 (2019), S. 26–32

DOI: 10.1016/j.rmed.2019.08.001



Comparison of supplemental oxygen delivery by continuous versus demand based flow systems in hypoxemic COPD patients – A randomized, single-blinded cross-over study

Rainer Gloeckl^{a,b,*}, Inga Jarosch^a, Tessa Schneeberger^{a,c}, Claudia Fiedler^b, Melody Lausen^d, Julian Weingaertner^d, Wolfgang Hitzl^{e,f,g}, Klaus Kenn^{a,c}, Rembert Koczulla^{a,c}

^a Institute for Pulmonary Rehabilitation Research, Schoen Klinik Berchtesgadener Land, Schoenau am Koenigssee, Germany

^b Department of Prevention, Rehabilitation and Sports Medicine, Technical University of Munich, Munich, Germany

^c Department of Pulmonary Rehabilitation, Philipps-University of Marburg, German Center for Lung Research (DZL), Marburg, Germany

^d Department of Internal Medicine, Philipps University of Marburg, Marburg, Germany

^e Research Office (Biostatistics), Paracelsus Medical University, Salzburg, Austria

^f Department of Ophthalmology and Optometry, Paracelsus Medical University, Salzburg, Austria

^g Research Program Experimental Ophthalmology and Glaucoma Research, Paracelsus Medical University, Salzburg, Austria

ARTICLE INFO

Keywords:

Long-term oxygen therapy
Exercise
Endurance shuttle walk test
Oxygen concentrator
Liquid oxygen
Pulmonary rehabilitation

ABSTRACT

Background: Supplemental oxygen is a recommended therapy option in stable hypoxemic COPD patients. Often, supplemental oxygen is provided by continuous flow (CF). However, demand oxygen delivery systems (DODS) that provide an oxygen bolus only during inspiration have gained increasing use as they prolong oxygen cylinder life (beside battery life). However, there is a lack of evidence if different DODS and CF devices are equivalent. **Methods:** Seventy hypoxemic COPD patients (FEV₁ 32 ± 9% predicted, PaO₂ 56 ± 7 mmHg) on long-term oxygen therapy were included in this prospective single-blinded, randomized cross-over trial. Following an initial incremental shuttle walk test, patients performed 3 endurance shuttle walk tests (ESWT) at 85% of their maximum walking speed in random order with: (A) CF (ESWT-CF), (B) a DODS based on liquid oxygen (ESWT-DL) and (C) an DODS oxygen concentrator (ESWT-DC). The primary outcome was oxygen saturation (SpO₂) at ESWT isotime. Secondary outcomes were total ESWT duration, heart rate (HR) and breathing frequency (BF) at isotime and dyspnea at end-exercise.

Results: SpO₂ at ESWT isotime was not clinically different between devices: 90 ± 4% (CF), 89 ± 5% (DL) and 90 ± 5% (DC). However, 20% of the patients showed a ≥4% lower oxygen desaturation while using a DODS device. Secondary outcomes were similar under the three conditions.

Conclusion: Oxygen supplementation via DODS (based on liquid oxygen or as a concentrator) yielded comparable physiological effects during standardized walking in stable hypoxemic COPD patients like CF. However, 20% of patients showed a clinically relevant lower oxygen saturation while using a DODS device. Therefore, we suggest individual testing of oxygen saturation of DODS suitability.

1. Introduction

Long-term oxygen therapy (LTOT) is an important therapy option in chronic hypoxemic patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) which improves survival [1,2]. Furthermore, it has been shown that supplemental oxygen increases exercise performance, oxygen saturation and reduces exertional dyspnea [3]. Oxygen therapy is usually applied by a nasal cannula which is connected to a stationary or

portable oxygen source. In clinical practice two common oxygen delivery systems are used: continuous oxygen flow (CF) or a demand oxygen delivery system (DODS). The CF includes considerable wastage of oxygen because oxygen is supplied continuously during inspiration and expiration.

DODS deliver a (non standardized) pre-set bolus of oxygen during early inspiration [4] which is triggered by the patient's inspiratory effort [5]. No oxygen flow is provided during expiration. Therefore,

* Corresponding author. Schoen Klinik Berchtesgadener Land, Institute for Pulmonary Rehabilitation Research, Malterhoeh 1, 83471, Schoenau am Koenigssee, Germany.

E-mail address: rgloeckl@schoen-klinik.de (R. Gloeckl).

<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.08.001>

Received 13 May 2019; Received in revised form 2 August 2019; Accepted 5 August 2019

Available online 05 August 2019

0954-6111/ © 2019 Elsevier Ltd. All rights reserved.

DODS devices save oxygen and prolong oxygen cylinder life which can improve patients' mobility and independence [5]. However, there are some concerns that DODS devices may be insufficient to meet respiratory demands during physical activity [6].

DODS devices may use liquid oxygen or an oxygen concentrator as a source. Within the recent years, various portable oxygen concentrators have emerged as an alternative to liquid oxygen devices. These units extract oxygen from ambient air and do not need to be refilled like liquid oxygen devices. This may be beneficial to patients and further improve their independence (within the constraints of the concentrator's battery).

In a recent systematic review by our group we were able to include 10 studies that compared CF versus DODS involving 152 COPD patients [7]. The overall study quality was rated moderate to low. It was found that oxygen delivery via CF or DODS confers similar effects in terms of oxygen saturation at rest and during exercise as well as comparable effects on exercise performance in patients with COPD. However, studies comparing oxygen delivery via DODS (liquid oxygen or concentrator) and CF with sophisticated and standardized exercise testing and sufficient sample sizes are missing. Further, subgroup analyses of responders and non-responders to DODS are not available. Given, that walking is the most important activity of daily life to preserve independence and to participate in social life, we aimed to investigate the effects of three different oxygen delivery systems (CF vs. DODS based on a liquid oxygen device vs. DODS based on a portable oxygen concentrator) during standardized walking in hypoxemic COPD patients.

2. Methods

This study is a sample size planned, randomized, single-blinded, controlled cross-over trial that was conducted during a 3-week inpatient pulmonary rehabilitation program at the Schoen Klinik Berchtesgaden Land in Schoenau am Koenigssee, Germany. The study was approved by the Ethics committee of the Bavarian Physician Association in Munich (ID 15137) and was registered on the clinical trials registry (www.clinicaltrials.gov; NCT02744170).

2.1. Eligibility criteria

Patients were eligible to the study if they fulfilled the following criteria: (a) confirmed diagnosis of COPD stage III or IV according to the current guideline of the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) [8] with hypoxemia at rest and/or during the 6-minute walk test (capillary $\text{paO}_2 < 60 \text{ mmHg}$), (b) age between 40 and 75 years and (c) written informed consent. Patients were excluded according to a general exclusion criteria for exercise testing e.g. acute coronary syndrome, acute lung embolism, acute uncontrolled heart insufficiency [9]. Patients with signs of an acute exacerbation within the last six weeks as well as any orthopedic or neurological disability impairing walking ability were also excluded.

2.2. Testing procedure

After providing written informed consent, patients performed an incremental shuttle walk test (ISWT) [10] to determine their individual maximum walking speed. Then, patients performed three endurance shuttle walk tests (ESWT) at 85% of their maximum pace on three consecutive days in random order [11] (Fig. 1). Patients completed one ESWT using continuous flow (CF; Companion 1000, Chart Industries, Inc. Garfield Heights, OH, USA), one using a DODS based on liquid oxygen (DL; CAIRE Spirit 300, Chart Industries, Inc. Garfield Heights, OH, USA) which provides a fixed oxygen bolus per breath and one using a DODS portable oxygen concentrator (DC; Inogen G2; Inogen Inc., Goleta, CA, USA) that uses a fixed oxygen volume per minute. More information on the specific device characteristics are provided in the online supplement. During the ESWTs patients carried the oxygen

device in a backpack (either on the back or on their rollator). Continuous oxygen flow was set at a rate prescribed by a physician according to current national guidelines to keep $\text{PaO}_2 \geq 60 \text{ mmHg}$ during walking with the patients' usual gait and speed [12,13]. DL setting was set at the same level as the liter per minute setting of CF (e.g. 3 L per minute during CF was set at level 3 during DL) since this reflects the common practice in clinical routine. The DC setting was calculated and set to deliver a theoretically equivalent amount of oxygen compared to DL (e.g. when DL level 2 yielded a bolus of 750 ml per minute at a breathing rate of 25 per minute, then the nearest equivalence level of DC was chosen for comparison (in this case: level 3 with a minute volume of 709 ml per minute) (see table e2 in the online supplement for all calculations).

2.3. Randomization and blinding

The order of the three ESWT was randomized by a third person not involved in the study by picking a sealed envelope containing the test order.

Oxygen devices were concealed during ESWT so patients were blinded to which oxygen device they were using. Also, the statistician who performed the analyses was blinded to device allocation.

2.4. Outcomes

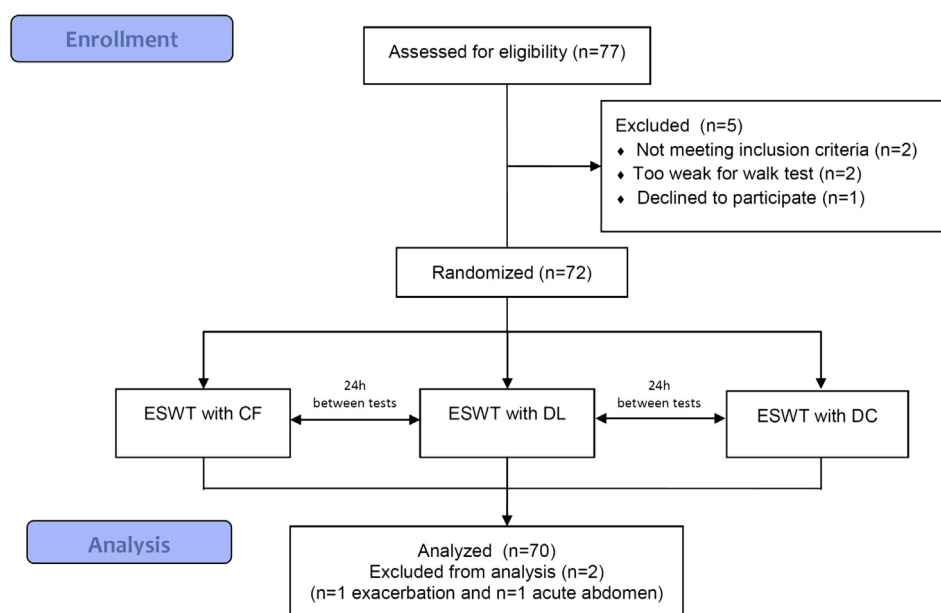
Primary outcome of this study was oxygen saturation at isotime during the ESWT with CF compared to the two DODS. Oxygen saturation (SpO_2), heart rate (HR) and transcutaneous pressure of carbon dioxide (TcpCO_2) were continuously recorded by the Sentec-Digital-Monitor (Sentec AG, Therwil, Switzerland). Breathing frequency (BF) was measured by using the Nox T3 sleep monitor (Nox Medical, Reykjavik, Iceland). To provide an equivalent work load and a reliable comparison between the three oxygen devices these values were compared in each test at isotime (the time of the end of the shortest ESWTs). Inspiratory capacity (IC) as a marker of dynamic hyperinflation was measured by the Spiropalm 6MWT device (COSMED, Fridolfing, Germany). To prevent the bias of breathing with a restriction by wearing a spirometry mask throughout the whole ESWT, the IC maneuver was performed once every minute by quickly pressing the mask to the patients face. For the isotime comparison the minute value closest to isotime was used.

To detect failed triggers or asynchrony, the investigator performing the ESWT with the patients paid special attention to acoustic signals of a successful trigger of the two DODS throughout the ESWT period. It was noted if the investigator recognized irregular or the absence of an oxygen trigger.

Adverse or serious adverse events that occurred during the study procedure were documented.

2.5. Sample size calculation

A sample size computation resulted in a sample size of 74 based on the following assumptions. Based on preliminary data ($n = 10$) [14], the standard deviation of the differences in oxygen saturation between CF and DODS was 4.6 (95% CI 3.2–8.5). We aimed to detect a clinical relevant difference of 4% saturation of oxygen (primary endpoint) or more. By using the upper point of the CI for the SD which is 8.5, a sample size of 50 is needed to detect the aimed clinical difference with a power of 90%. In order to end up with a higher precision for the confidence interval of the difference of the saturation of oxygen, we finally decided to use a sample size of 70. With this sample size, the width of this confidence interval is 2% (worst case scenario). By assuming a standard deviation of 4.6, the corresponding width is 1% (most likely scenario).



Abbreviations: CF = continuous oxygen flow, DL = demand oxygen delivery based on liquid oxygen, DC = demand oxygen delivery system based on an oxygen concentrator, ESWT = endurance shuttle walk test

Fig. 1. Study flow chart.

2.6. Statistical analyses

Data consistency was checked. Repeated measures ANOVA models were applied to analyze data and corresponding LSD tests were used. 95% confidence intervals were computed for means and results were illustrated by using Whisker plots. Wilcoxon matched pairs test was used for non parametric testing. All reported tests were two-sided, and p-values < 0.05 were considered as statistically significant. All statistical analyses in this report were performed by using STATISTICA 13 (Hill, T. & Lewicki, P. Statistics: Methods and Applications. StatSoft, Tulsa, OK).

3. Results

Seventy-seven hypoxemic COPD patients were enrolled to this study between April 2016 and October 2018 and 70 patients completed the study (baseline characteristics see Table 1). During the ESWTs patients used an average oxygen flow rate of 2.9 ± 1.0 l/min with CF, a level of 2.9 ± 1.0 with the DL and a level of 4.4 ± 1.2 while using DC.

The primary outcome (oxygen saturation at ESWT isotime) was significantly ($p = 0.03$) different between CF and DL (CF: $90 \pm 4\%$ vs. DL: $89 \pm 5\%$, $p = 0.03$) but not significantly different between CF and DC (CF: $90 \pm 4\%$ vs. $90 \pm 5\%$, $p = 0.43$) (Table 2). However, these differences were all below the estimated minimal clinically important difference of 4 percentage points (Fig. 2). All secondary outcome measures at isotime (heart rate, breathing frequency, inspiratory capacity and transcutaneously measured pCO_2) were clinically equivalent between the three conditions. The distance walked during the ESWT was not significantly different (CF: 349 ± 320 m, DL: 338 ± 290 m, DC: 315 ± 267 m; $p = n.s.$) and exertional dyspnea at end-exercise on the Borg scale was also similar.

However, in a further analysis, patients were divided into three subgroups; patients that showed an oxygen desaturation of $\geq 4\%$ points with CF, $\geq 4\%$ points with DL/DC or who showed an equivalent oxygen saturation profile ($\leq 4\%$ points) at isotime (Tables 3 and 4). Although the majority of patients ($n = 44$, 66%) showed an equivalent oxygen saturation using the 3 devices at isotime there were some patients that showed a $\geq 4\%$ points higher oxygen saturation while using CF

Table 1

Baseline characteristics.

<i>General characteristics</i>	
Sample size, n	70
Sex (m/f)	33/37
Age, ys	64.9 ± 7.3
BMI, kg/m ²	23.9 ± 6.3
LTOT (≥ 16 h/day), n	62 (89%)
O ₂ -therapy during physical activities only, n	8 (11%)
LTOT prescription, months	41.3 ± 45.5
O ₂ flow rate at rest, l/min	1.7 ± 0.8
O ₂ flow rate during exercise, l/min	2.9 ± 1.0
DODS experienced, n = yes	41 (59%)
<i>Lung function and blood gas parameters</i>	
FEV1, %pred.	32.4 ± 9.6
FEV1/FVC	46.4 ± 8.1
TLC, %pred.	144.4 ± 23.6
RV, %pred.	280.1 ± 60.2
PaO ₂ , mmHg (at rest and ambient air)	56.3 ± 6.5
PaCO ₂ , mmHg (at rest and ambient air)	40.2 ± 4.9
<i>Medication</i>	
LABA, n	70 (100%)
LAMA, n	70 (100%)
ICS, n	55 (79%)
OCS, n	15 (21%)
<i>Exercise capacity</i>	
ISWT, m	215.0 ± 95.7
ISWT, %pred. [15]	35.0 ± 16.1
ISWT, O ₂ l/min CF	2.9 ± 1.0
ISWT, min SpO ₂ (%)	86 ± 5

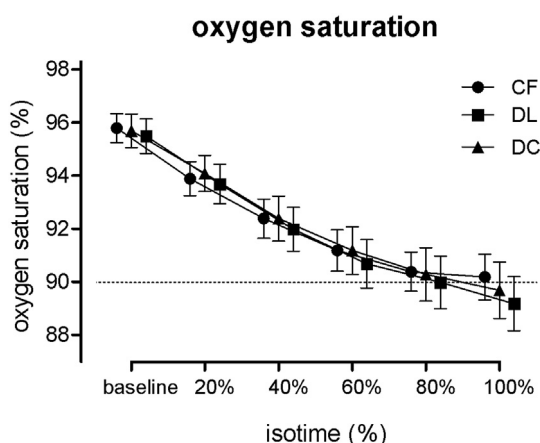
Abbreviations: BMI = body-mass-index; LTOT = long-term oxygen therapy; O₂ = oxygen; DODS = demand oxygen delivery system; FEV1 = forced expiratory volume in 1 s; FVC = forced vital capacity; TLC = total lung capacity; RV = residual volume; PaO₂ = partial pressure of oxygen; PaCO₂ = partial pressure of carbon dioxide; LABA = long-acting beta agonist, LAMA = long-acting muscarinic antagonist, ICS = inhaled corticosteroid, OCS = oral corticosteroid, ISWT = incremental shuttle walk test; CF = continuous flow; SpO₂ = oxygen saturation.

compared to DL ($n = 16$, 24%) or DC ($n = 11$, 17%). However, no significant predictor could be found that indicates, if a patient has a higher, lower or equivalent oxygen saturation with a demand device

Table 2

Comparison of treatment effects of various oxygen devices in 70 hypoxemic COPD patients.

	CF	DL	DC	mean changes from baseline			
				Differences (95% CI) DL - CF	p (DL vs CF)	Differences (95% CI) DC - CF	p (DC vs CF)
ESWT, m	349 ± 320	338 ± 290	315 ± 267	−10.4 (−51.7–30.9)	0.46	−28.0 (−73.8–17.9)	0.17
SpO ₂ baseline, %	95.8 ± 2.5	95.5 ± 2.9	95.7 ± 2.8	0.1 (−0.5–0.6)	0.14	0.3 (−0.2–0.7)	0.60
SpO ₂ isotime, %	90.0 ± 4.0	88.9 ± 5.0	89.7 ± 5.1	−1.1 (−1.9–0.1)	0.03	−0.3 (−1.3–0.5)	0.43
HR baseline, bpm	92.7 ± 12.7	92.9 ± 13.0	92.4 ± 12.3	−0.1 (−2.2–1.9)	0.83	0.2 (−1.8–2.2)	0.97
HR isotime, bpm	106.8 ± 12.5	107.8 ± 11.5	107.8 ± 13.2	−1.7 (−0.8–2.5)	0.33	−1.7 (−0.6–2.9)	0.28
TcPCO ₂ , baseline, mmHg	42.7 ± 5.4	41.2 ± 6.2	41.7 ± 4.7	−1.1 (2.1–0.2)	0.013*	−1.0 (−1.9–0.2)	0.016*
TcPCO ₂ , isotime, mmHg	43.8 ± 5.8	42.5 ± 6.3	42.6 ± 5.7	−1.6 (−2.7–0.6)	0.002*	−1.0 (−2.0–0.0)	0.032*
BF baseline, l/min	21 ± 5	20 ± 5	20 ± 5	−0.8 (−1.8–0.1)	0.10	−1.4 (−2.4–0.5)	0.08
BF isotime, l/min	24 ± 6	24 ± 6	24 ± 6	−0.2 (−1.0–0.6)	0.52	−0.3 (−1.3–0.8)	0.61
IC baseline, ml	1544 ± 673	1546 ± 737	1668 ± 694	8 (−116–99)	0.56	92 (−58–243)	0.59
IC isotime, ml	1319 ± 559	1497 ± 703	1337 ± 541	79 (−10–169)	0.034*	36 (−76–149)	0.49
Dyspnea baseline, Borg scale	2 [1–3] [#]	2 [1–3] [#]	2 [1–3] [#]	0 [0–1] [#]	0.95	0 [0–1] [#]	0.26
Dyspnea at end-exercise, Borg scale	7 [5–7] [#]	7 [5–8] [#]	5 [4–7] [#]	0 [−1–1] [#]	0.54	0 [0–1] [#]	0.14

Data are presented in mean and SD, mean and 95% confidence interval or median and interquartile range[#].CF = continuous oxygen flow, DL = demand oxygen delivery based on liquid oxygen, DC = demand oxygen delivery system based on an oxygen concentrator, ESWT = endurance shuttle walk test, SpO₂ = oxygen saturation, HR = heart rate, TcPCO₂ = transcutaneously measured pressure of carbon dioxide, BF = breathing frequency, IC = inspiratory capacity.**Fig. 2.** Development of oxygen saturation up to endurance shuttle walk test isotime while using continuous flow (CF), a demand oxygen delivery system based on a liquid oxygen device (DL) or a demand oxygen delivery system based on an oxygen concentrator (DC). Data are presented as mean and 95%CI.

compared to CF (Tables 3 and 4 and Fig. 3). Thirteen percent of patients that already used a DODS device had a $\geq 4\%$ points lower oxygen saturation during ESWT while using a DODS device compared to CF.

3.1. Adverse events

We did not observe any adverse or serious adverse event associated with the study procedures.

4. Discussion

To the best of our knowledge this is the first study that compared the effects of various oxygen delivery systems during a standardized walk test in a large cohort of COPD patients. At isotime during an ESWT there was no significant difference between devices in any outcome parameter although some individuals reached markedly lower oxygen saturation values ($\Delta \geq 4\%$ points) while using a DODS device. While it has also been reported [14,16] that oxygen saturation can be tremendously lower in individuals while using a demand device (up to 20 percent) in this study, mean values showed good congruency between CF and demand devices. Of note, in our study some patients reached a significantly lower oxygen saturation during DODS usage (up to -10%

Table 3

Subgroup analysis according to differences in oxygen saturation at endurance shuttle walk test (ESWT) isotime between continuous flow (CF) and demand oxygen delivery based on liquid oxygen (DL).

	SpO ₂ $\geq 4\%$ in favor of CF	SpO ₂ $\geq 4\%$ in favor of DL	SpO ₂ $\leq 4\%$ between CF and DL	p
n (%)	16 (24%)	7 (10%)	44 (66%)	
Sex, female	7 (44%)	3 (43%)	25 (57%)	0.69
Age, ys	65.0 (63.1–66.9)	66.6 (65.2–67.9)	64.0 (62.3–65.8)	0.10
BMI, kg/m ²	24.2 (22.3–26.1)	29.6 (27.7–31.4)	23.2 (22.0–24.4)	0.57
pO ₂ at rest (ambient air)	56.3 (55.0–57.5)	56.4 (55.4–57.4)	56.1 (54.4–57.7)	0.91
FEV ₁ , %pred.	30.9 (28.6–33.2)	32.2 (30.6–33.9)	32.9 (30.5–35.3)	0.94
FEV ₁ /FVC	46.6 (44.9–48.2)	45.7 (43.9–47.4)	46.1 (44.1–48.2)	0.78
RV, %pred.	272 (254–290)	265 (257–273)	283 (269–296)	0.29
RV/TLC, %pred.	73.8 (71.4–76.2)	74.6 (73.3–75.9)	73.9 (72.0–75.8)	0.66
RAW, %pred.	256 (234–279)	306 (277–335)	246 (221–270)	0.51
Duration isotime, sec	322 (259–386)	237 (205–270)	296 (240–352)	0.59
LTOT usage since, months	44.5 (33.0–56.0)	33.8 (23.5–44.2)	42.6 (31.7–53.5)	0.73
already used to DODS, n = yes	10 (63%)	6 (86%)	23 (52%)	0.17
DL did not regularly trigger during ESWT, n = yes	1 (1%)	0 (0%)	4 (6%)	0.68

Data are presented as mean and 95%CI or as per cent from total.

SpO₂ = oxygen saturation, BMI = body-mass-index, pO₂ = partial pressure of oxygen, FEV₁ = forced expiratory volume in 1 s, FEV₁/FVC = Tiffeneau index, RV = residual volume, RC/TLC = residual volume in relation to total lung capacity, R_{AW} = airway resistance, LTOT = long-term oxygen therapy.

Table 4

Subgroup analysis according to differences in oxygen saturation at endurance shuttle walk test (ESWT) isotime between continuous flow (CF) and demand delivery via oxygen concentrator (DC).

	SpO ₂ ≥ 4% in favor of CF	SpO ₂ ≥ 4% in favor of DC	SpO ₂ ≤ 4% between CF and DC	p
n (%)	11 (17%)	8 (12%)	46 (71%)	
Sex, female	7 (64%)	4 (50%)	21 (48%)	0.63
Age, ys	64.3 (62.5–66.0)	64.5 (63.2–65.8)	64.7 (62.9–66.5)	0.15
BMI, kg/m ²	24.7 (23.3–26.2)	28.6 (26.7–30.5)	23.3 (22.0–24.7)	0.29
pO ₂ at rest (ambient air)	56.3 (55.4–57.3)	58.3 (57.0–59.5)	56.2 (54.6–57.8)	0.34
FEV ₁ , %pred.	31.6 (29.5–33.6)	31.5 (30.0–33.0)	32.9 (30.4–35.4)	0.20
FEV ₁ /FVC	48.0 (45.6–50.4)	47.2 (44.7–42.8)	45.8 (44.0–47.6)	0.30
RV, %pred.	307 (288–327)	280 (272–288)	269 (256–282)	0.69
RV/TLC, %pred.	76.1 (73.7–78.5)	74.9 (73.4–76.3)	73.1 (71.2–75.1)	0.25
RAW, %pred.	266 (243–288)	310 (281–339)	246 (221–271)	0.41
Duration isotime, sec	252 (230–274)	247 (218–276)	314 (251–376)	0.49
LTOT usage since, months	77.1 (64.6–89.6)	26.9 (16.8–37.0)	34.1 (24.2–44.1)	0.015
already used to DODS, n = yes	7 (64%)	5 (63%)	25 (57%)	0.11
DL did not regularly trigger during ESWT, n = yes	0 (0%)	0 (0%)	2 (5%)	0.33

Data are presented as mean and 95%CI or as per cent from total.

SpO₂ = oxygen saturation, BMI = body-mass-index, pO₂ = partial pressure of oxygen, FEV₁ = forced expiratory volume in 1 s, FEV₁/FVC = Tiffeneau index, RV = residual volume, RC/TLC = residual volume in relation to total lung capacity, R_{AW} = airway resistance, LTOT = long-term oxygen therapy.

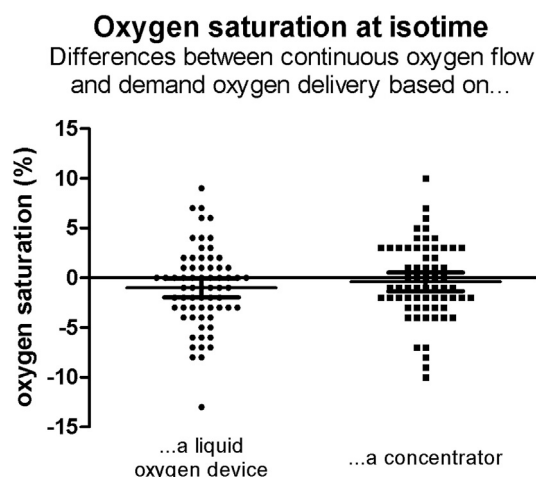


Fig. 3. Individual differences of oxygen saturation at endurance shuttle walk test isotime between continuous oxygen flow and demand oxygen delivery based on a liquid oxygen device or an oxygen concentrator.

(DC) and –13% (DL)). However, we were not able to identify potential predictors that would indicate if a patient is capable of using a demand device properly. Even factors like previous DODS experience did not show a significant influence on oxygen saturation. Seven patients (5x with DL, 2x with DC) were not able to properly trigger oxygen bolus with DODS devices throughout the ESWT attributed to a mouth-focused breathing pattern. However, 6 out of the 7 still had similar oxygen saturation values compared to CF.

Up to now there are only few studies that compared DODS and CF oxygen devices and results are heterogeneous. Two studies found that DODS devices are inferior to maintain oxygen saturation compared to CF devices in COPD patients during exercise [16,17] while other studies found no relevant differences concerning the oxygen saturation during exercise [14,18–22]. These studies used the 6- or 12-minute walk test, an incremental shuttle walk test or treadmill walking for exercise. The disadvantage of these test procedures is that patients' walking performance cannot be standardized and outcome measures at the end of the 6-minute walk test (6MWT) may not be comparable due to different walking distances. Therefore in the current study we decided to use an ESWT as it is well validated and has a high reliability for measuring endurance walk capacity in COPD patients [10,11]. The advantage of an ESWT compared to 6MWT is that an ESWT is externally paced and the exercise workload comparable enabling between device comparison

of outcome measures at isotime. Furthermore, the ESWT is performed at 85% of the individual maximum which is close to the intensity of typical daily activities [23].

The literature on direct comparisons between oxygen concentrators and liquid oxygen devices is scarce. Some studies concluded that DC devices are comparably effective in terms of oxygen saturation during exercise [24–26]. However, these studies used either a higher oxygen level setting during DC [25], a non-crossover design [25,26] or a self-paced walk test [24–26] which may limit validity.

There are different technical principles how DODS devices provide oxygen (a) devices that provide a fixed bolus (e.g. 15 ml): per breath (independent from breathing rate) like the Spirit 300 and (b) devices that provide a fixed oxygen volume per minute (with varying oxygen boluses per breath according to the current breathing rate) like the Inogen ONE. A common belief is that the oxygen “level” set on a DC device is equivalent to the CF prescription of “l/min” where in fact this is not a universal value. Demand devices vary in bolus volume (15–100 ml) and time of oxygen delivery (50–900 ms) and thus lead to a wide range of FIO₂ values between 0.27 and 0.46 at the maximum output capacity [27]. Therefore, DC level settings cannot be regarded as equivalent to the “l/min” oxygen flow prescription. In addition, DC devices do not provide 100% pure oxygen with purity of DC devices varying between 85% and 95% [28]. In a theoretical model it has been calculated that DC devices may undertreat hypoxemia which is exacerbated during exercise due to higher demand causing lower oxygen concentration and bolus volumes [29]. Furthermore, due to delays between triggering and delivery, very high breathing frequencies during exercise may limit the effectiveness of DODS. In hypoxemic COPD patients it has been shown that half of the patients needed at least one (some two or three) levels higher setting with a DC to achieve the same resting pO₂ compared to the same “l/min setting” on a CF based on liquid oxygen [30]. It could be assumed that this difference might become greater during exercise. In our study patients also used a higher setting of the DC (level 4.4 ± 1.2) compared to DL (level 2.9 ± 1.0). This might have been the reason why DC was comparable to DL and CF. It can be speculated that the decrease in oxygen saturation might have been greater in DC devices when the same numerical level settings would have been used (e.g. 3 lpm during CF and level 3 during DC). These observations are of importance for clinical practice because many patients are assessed with a CF device in a medical center but may use a DC at home. Therefore, individually evaluation of oxygen saturation under various conditions (rest, exercise and sleeping) should be performed with the patient's own oxygen device. Furthermore, it should be noted that the use of a DC may result in a significantly lower duration of oxygen usage. In a study by Katsenos

et al. it was found that only 13% of patients using a DC used it ≥ 15 h/day whereas 43% of patients with a liquid oxygen device reached the recommended duration [26]. This was related to the fact that 80% of DC users were annoyed by the noise of the DC.

4.1. Limitations and strengths

This study has some limitations that needs to be addressed. While patients were blinded to the kind of oxygen device they were using during the ESWT, sensitive patients could have recognized the intermittent flow of a DODS compared to CF. Furthermore, patients may have focused more on their breathing pattern during the study than they would do during regular daily life. However, a more rigid blinding procedure was not possible within the study setting.

The study has also several strengths. This was the first study that used a standardized and externally paced walk test (ESWT) in order to compare the effects of various oxygen delivery systems at a comparable workload (isotime). Former studies usually used the self-paced 6MWT, where walking speed cannot be standardized and may vary between tests and therefore change workload. Additionally, this study has many methodological strengths: Proper sample size planning ensuring replicability, randomization, single blinding as well as the monocentric design all reduce potential bias.

5. Conclusion

This is the first study that compared the effects of various oxygen delivery systems using a standardized walk test procedure in a large sample of COPD patients. At isotime during an ESWT there were no significant differences between devices in any outcome parameter. Upon further analysis, 20% of individuals showed a clinically relevant decrease in oxygen saturation of $\geq 4\%$ points while using a DODS device compared to CF. However, it was not possible to identify predictors of “DODS ability/inability”. Based on these results, individual oxygen saturation testing should be performed under various conditions (rest, exercise and sleep) with the device intended to be prescribed in all patients that want to use a DODS system.

Funding sources

This study was kindly funded by Linde Healthcare (Germany). Consumable materials for the SenTec Digital Monitoring System were kindly provided by SenTec (Therwil, Switzerland). However, neither company was involved in any aspect of study design, study procedures, data analysis or manuscript preparation.

Conflicts of interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Author contribution statement

KK, IJ, TS and RG conducted the study design. CF, ML, JW and TS performed the study measurements. WH performed data analyzes. RG prepared the first draft of the manuscript. RK, KK, TS, IJ and WH critically revised the manuscript. All authors have read and approved the manuscript. RG takes the responsibility for the integrity of the data.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.08.001>.

References

- [1] Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal oxygen therapy trial group, *Ann. Intern. Med.* 93 (3) (1980 Sep) 391–398 [Clinical Trial Comparative Study Randomized Controlled Trial Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.].
- [2] Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the medical research council working party, *Lancet* 1 (8222) (1981 Mar 28) 681–686 [Clinical Trial Comparative Study Randomized Controlled Trial].
- [3] I. Jarosch, S. Gehlert, D. Jacko, R.A. Koczulla, M. Wencker, T. Welte, et al., Different training-induced skeletal muscle adaptations in COPD patients with and without alpha-1 antitrypsin deficiency, *Respiration* 92 (5) (2016) 339–347.
- [4] B.L. Tiep, M.B. Nicotra, R. Carter, R. Phillips, B. Otsap, Low-concentration oxygen therapy via a demand oxygen delivery system, *Chest* 87 (5) (1985 May) 636–638.
- [5] B. Tiep, R. Carter, Oxygen conserving devices and methodologies, *Chronic Respir. Dis.* 5 (2) (2008) 109–114 [Review].
- [6] A.M. Yanez, J.P. Prat, J.L. Alvarez-Sala, M. Calle, S. Diaz Lobato, J.L. Garcia Gonzalez, et al., Oxygenation with a single portable pulse-dose oxygen-conserving device and combined stationary and portable oxygen delivery devices in subjects with COPD, *Respir. Care* 60 (3) (2015 Mar) 382–387 [Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't].
- [7] R. Gloeckl, C. Osadnik, L. Bies, D. Leith, A.R. Koczulla, K. Kenn, Comparison of continuous flow versus demand oxygen delivery systems in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis, *Respirology* (2018 Dec 17), <https://doi.org/10.1111/resp.13457> [Review].
- [8] GOLD-Report, Global Strategy of the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, available at, 2019. www.goldcopd.org.
- [9] ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 167 (2) (2003 Jan 15) 211–277 [Case Reports Guideline Practice Guideline Review].
- [10] S.J. Singh, M.D. Morgan, S. Scott, D. Walters, A.E. Hardman, Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction, *Thorax* 47 (12) (1992 Dec) 1019–1024.
- [11] S.M. Revill, M.D. Morgan, S.J. Singh, J. Williams, A.E. Hardman, The endurance shuttle walk: a new field test for the assessment of endurance capacity in chronic obstructive pulmonary disease, *Thorax* 54 (3) (1999 Mar) 213–222.
- [12] H. Magnussen, R.W. Hauck, H. Worth, F.J. Herth, Position zur Langzeit-Sauerstofftherapie, *Pneumologie* 68 (9) (2014 Sep) 591–593.
- [13] H. Magnussen, A.M. Kirsten, D. Kohler, H. Morr, H. Sitter, H. Worth, Leitlinien zur Langzeit-Sauerstofftherapie, *Pneumologie* 62 (12) (2008 Dec) 748–756.
- [14] R. Garrod, J.C. Bestall, E. Paul, J.A. Wedzicha, Evaluation of pulsed dose oxygen delivery during exercise in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease, *Thorax* 54 (3) (1999 Mar) 242–244 [Clinical Trial Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't].
- [15] E. Gimeno-Santos, A. Arbilla-Etxarri, J. Vilaró, A. Balañá, S. Córdoba, J.C. Fernández, et al., Reference equations for incremental shuttle walk test in Spanish population, *Eur. Respir. J.* 46 (2015) PA1539.
- [16] B.L. Tiep, J. Barnett, G. Schiffman, O. Sanchez, R. Carter, Maintaining oxygenation via demand oxygen delivery during rest and exercise, *Respir Care* 47 (8) (2002 Aug) 887–892 [Research Support, Non-U.S. Gov't].
- [17] C.M. Roberts, J. Bell, J.A. Wedzicha, Comparison of the efficacy of a demand oxygen delivery system with continuous low flow oxygen in subjects with stable COPD and severe oxygen desaturation on walking, *Thorax* 51 (8) (1996 Aug) 831–834 [Clinical Trial Comparative Study Randomized Controlled Trial].
- [18] J.S. Bower, C.J. Brook, K. Zimmer, D. Davis, Performance of a demand oxygen saver system during rest, exercise, and sleep in hypoxemic patients, *Chest* 94 (1) (1988 Jul) 77–80 [Comparative Study].
- [19] S.R. Braun, G. Spratt, G.C. Scott, M. Ellersieck, Comparison of six oxygen delivery systems for COPD patients at rest and during exercise, *Chest* 102 (3) (1992 Sep) 694–698 [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.].
- [20] C. Fuhrman, C. Chouaid, R. Herigault, B. Housset, S. Adnot, Comparison of four demand oxygen delivery systems at rest and during exercise for chronic obstructive pulmonary disease, *Respir. Med.* 98 (10) (2004 Oct) 938–944 [Comparative Study Evaluation Studies Research Support, Non-U.S. Gov't].
- [21] S. Marti, V. Pajares, F. Morante, M.A. Ramon, J. Lara, J. Ferrer, et al., Are oxygen-conserving devices effective for correcting exercise hypoxemia? *Respir. Care* 58 (10) (2013) 1606–1613.
- [22] S.L. Strickland, T.M. Hogan, R.G. Hogan, H.S. Sohal, W.N. McKenzie, G.F. Petroski, A randomized multi-arm repeated-measures prospective study of several modalities of portable oxygen delivery during assessment of functional exercise capacity, *Respir. Care* 54 (3) (2009 Mar) 344–349 [Comparative Study Randomized Controlled Trial Research Support, Non-U.S. Gov't].
- [23] L.K. Troy, I.H. Young, E.M. Lau, T.J. Corte, Exercise pathophysiology and the role of oxygen therapy in idiopathic interstitial pneumonia, *Respirology* (2015 Sep 29) [Review].
- [24] J. Nasilowski, T. Przybylowski, J. Zielinski, R. Chazan, Comparing supplementary oxygen benefits from a portable oxygen concentrator and a liquid oxygen portable device during a walk test in COPD patients on long-term oxygen therapy, *Respir. Med.* 102 (7) (2008 Jul) 1021–1025 [Comparative Study Randomized Controlled Trial].
- [25] C.L. Su, C.N. Lee, H.C. Chen, L.P. Feng, H.W. Lin, L.L. Chiang, Comparison of domiciliary oxygen using liquid oxygen and concentrator in northern Taiwan, *J. Formos. Med. Assoc.* 113 (1) (2014 Jan) 23–32 [Comparative Study Observational].

- Study Research Support, Non-U.S. Gov't].
- [26] S. Katsenos, A. Charisis, G. Daskalopoulos, S.H. Constantopoulos, M.P. Vassiliou, Long-term oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease: the use of concentrators and liquid oxygen systems in north-western Greece, *Respiration* 73 (6) (2006) 777–782 [Clinical Trial].
 - [27] P.L. Bliss, R.W. McCoy, A.B. Adams, Characteristics of demand oxygen delivery systems: maximum output and setting recommendations, *Respir. Care* 49 (2) (2004 Feb) 160–165 [Comparative Study Evaluation Studies].
 - [28] M. Hardinge, J. Annandale, S. Bourne, B. Cooper, A. Evans, D. Freeman, et al., British Thoracic Society guidelines for home oxygen use in adults, *Thorax* 70 (Suppl 1) (2015 Jun) i1–43 [Practice Guideline].
 - [29] L.C. Gallegos, J.W. Shigeoka, Novel oxygen-concentrator-based equipment: take a test drive first, *Respir Care* 51 (1) (2006 Jan) 25–28 [Editorial].
 - [30] K. Dheda, K. Lim, B. Ollivere, J. Leftley, F.C. Lampe, A. Salisbury, et al., Assessments for oxygen therapy in COPD: are we under correcting arterial oxygen tensions? *Eur. Respir. J.* 24 (6) (2004 Dec) 954–957.

PUBLIKATION II

GLOECKL, R. ; JAROSCH, I. ; SCHNEEBERGER, T. ; **LAUSEN, M.** ; FIEDLER, C. ; KENN, K.:

Comparison of Two Demand Oxygen Delivery Systems (Liquid Oxygen Versus Concentrator)
During Walking in Hypoxemic COPD Patients – Preliminary Results of a Randomized,
Single-Blinded, Cross-Over Trial

In: *A109. Highlights in Pulmonary Rehabilitation:
ILD, Adjuncts, and Inspiratory Muscle Training.*

Washington, D.C. (USA) : 2017 International Conference of the American Thoracic Society,
May 19–24, 2017, S. A2855

URL: [https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/
ajrccm-conference.2017.195.1_MeetingAbstracts.A2855](https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2017.195.1_MeetingAbstracts.A2855)

(abgerufen am 30. Oktober 2020)

Comparison Of Two Demand Oxygen Delivery Systems (liquid Oxygen Versus Concentrator) During Walking In Hypoxemic COPD Patients - Preliminary Results Of A Randomized, Single-Blinded, Cross-Over Trial

R. Gloeckl¹, I. Jarosch¹, T. Schneeberger¹, M. Lausen², C. Fiedler³, K. Kenn¹

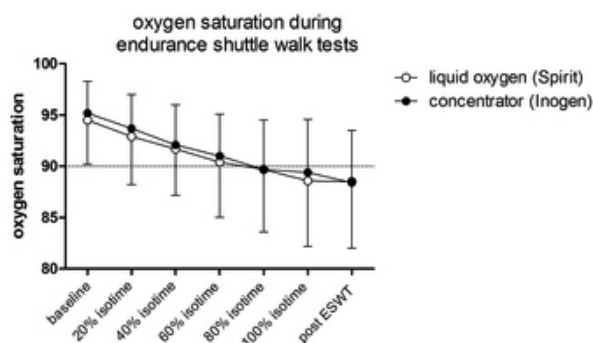
¹Schoen Klinik Berchtesgadener Land, Schoenau am Koenigssee, Germany, ²Phillips-University of Marburg, Marburg, Germany, ³Technical University of Munich, Munich, Germany

Corresponding author's email: rgloeckl@schoen-kliniken.de

Background: Long-term oxygen therapy is an evidence-based therapy for hypoxemic COPD patients. However, the optimal kind of oxygen delivery is still debatable. Demand oxygen delivery systems (DODS) provide oxygen supply only during inhalation. Most DODS rely on liquid oxygen but new devices (concentrators) are able to generate 90% oxygen out of room air. However, these two DODS approaches have not yet been compared. Therefore, aim of this study was to compare DODS using liquid oxygen (DDL) or a concentrator (DDC) during a standardized walking speed in hypoxemic COPD patients.

Methods: 41 patients with COPD stage IV (21 women, age: 65±8 years; FEV₁: 32±9% pred., PaO₂: 53±6mmHg at rest breathing room air) were recruited during pulmonary rehabilitation. On day 1 all patients performed an incremental shuttle walk test (ISWT) and on day 2 and 3 an endurance shuttle walk test (ESWT) at a speed of 85% of the ISWT. Patients performed one ESWT using DDL (Spirit 300) and the other ESWT using DDC (Inogen One G2) in random order wearing the DODS in a backpack. Patients were blinded to the DODS system they used. Oxygen saturation at isotime (duration of the shorter ESWT) was the primary outcome. Secondary outcome parameters were heart rate, transcutaneously measured PaCO₂, breathing frequency, inspiratory capacity and dyspnea (Borg scale).

Results: All patients performed two ESWTs at a mean oxygen delivery rate of level 2.8±1.1 during DDL and level 3.8±1.1 during DDC. Patients walked comparable distances during the ESWT using both systems (DDL: 303±249m, DDC: 276±242m). At isotime, there was no significant difference for oxygen saturation (DDL: 89±6%, DDC: 89±5%). Also heart rate (DDL: 107±12 bpm, DDC: 107±14 bpm), breathing frequency (DDL: 24±7 min⁻¹, DDC: 24±6 min⁻¹), PaCO₂: (DDL: 43±6 mmHg, DDC: 43±5 mmHg), inspiratory capacity (DDL: 1505±685 ml, DDC: 1347±539 ml) and dyspnea (DDL: 6.4±2.4 points, DDC: 6.2±2.5 points) were not significantly different between the two DODS.



Conclusions: Under standardized walking conditions (ESWT) both DODS used in this study (Spirit 300 versus Inogen One G2) were highly comparable concerning the physiological response in hypoxemic COPD patients. To choose the best feasible DODS for a patient aspects like mobility, weight of the device, costs or personal preferences should also be considered.

This abstract is funded by: This study was kindly funded by The Linde Group. The company was not involved in any aspects of planning the study design, performing data collection, analysis, interpreting the results or writing the abstract.

Am J Respir Crit Care Med 2017;195:A2855

Internet address: www.atsjournals.org

Online Abstracts Issue

Comparison of two oxygen demand delivery systems (liquid oxygen versus concentrator) during walking in hypoxemic COPD patients – preliminary results of a randomized, single-blinded, cross-over trial

Rainer Gloeckl^{1,2}, Inga Jarosch¹, Tessa Schneeberger^{1,3}, Melody Lausen³, Claudia Fiedler², Klaus Kenn^{1,3,4}

¹Schoen Klinik Berchtesgaden Land, Department of Respiratory Medicine & Pulmonary Rehabilitation, Schoenau am Koenigssee, Germany

²Technical University of Munich, Germany, ³Philipps-University Marburg, Germany, ⁴German Center for Lung Research (DZL)

BACKGROUND

Long-term oxygen therapy is an evidence-based therapy for hypoxemic COPD patients. However, the optimal kind of oxygen delivery is still debatable. Demand oxygen delivery systems (DODS) provide oxygen supply only during inspiration. Some DODS rely on liquid oxygen but new devices (portable oxygen concentrators, POC) are able to generate about 90% oxygen out of ambient air. These two DODS approaches have not yet been compared. Therefore, aim of this study was to compare DODS using a portable liquid oxygen device (PLOX) or a POC during a standardized walking test in hypoxemic COPD patients.

METHODS

41 patients with COPD stage IV were recruited during pulmonary rehabilitation. On day 1 all patients performed an incremental shuttle walk test (ISWT) and on day 2 and 3 an endurance shuttle walk test (ESWT) at a speed of 85% of the ISWT. Patients performed ESWT using PLOX (CAIRE Spirit 300, Chart Industries, OH, USA) and the other ESWT using POC (Inogen One G2, Inogen CA, USA) in random order. Patients wore the DODS in a backpack and were blinded to the DODS system they used. Both systems delivered oxygen only during inhalation (demand delivery). Oxygen saturation at isotime (duration of the shorter ESWT) was the primary outcome. Secondary outcome parameters were heart rate, transcutaneously measured PaCO₂, breathing frequency, and dyspnea (Borg scale).

Table 1. Baseline characteristics

n	41
Gender, m:f	19:22
Age, y	66±8
Body-Mass-Index, kg/m ²	23±7
FEV1, L	0.81±0.22
FEV1, %pred.	32±9
RV, L	6.4±1.2
RV, %pred.	29±53
TLC, L	8.6±1.5
TLC, %pred	150±22
PaO ₂ , room air, mmHg	53±6
PaCO ₂ , room air, mmHg	40±6
LTOT experience in years	3.2±3.6
LTOT flow during exercise, l/min	2.8±1.1
ISWT, meter	209±93
ISWT, max. walking speed, km/h	3.6±0.8
ESWT, walking speed, km/h	3.0±0.7

LTOT – long-term oxygen therapy
ISWT – incremental shuttle walk test
ESWT – endurance shuttle walk test

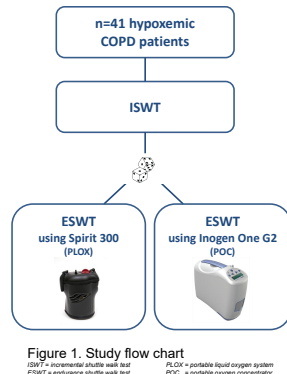


Figure 1. Study flow chart

ISWT – incremental shuttle walk test
ESWT – endurance shuttle walk test
PLOX – portable liquid oxygen system
POC – portable oxygen concentrator

RESULTS

All patients performed two ESWTs at a mean oxygen delivery rate of level 2.8±1.1 during PLOX and level 3.8±1.1 during POC to provide an equivalent oxygen concentration (since the POC device delivers only ~90% of oxygen concentration). Patients walked comparable distances during the ESWT using both systems (PLOX: 303±249m, POC: 276±242m). At isotime, there was no significant difference for oxygen saturation (PLOX: 89±6%, POC: 89±5%). Also heart rate (PLOX: 107±12 bpm, POC: 107±14 bpm), breathing frequency (PLOX: 24±7 min⁻¹, POC: 24±6 min⁻¹), PaCO₂: (PLOX: 43±6 mmHg, POC: 43±6 mmHg) and dyspnea (PLOX: 6.4±2.4 points, POC: 6.2±2.5 points) were not significantly different between the two DODS.

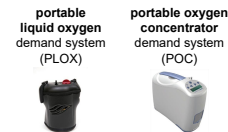
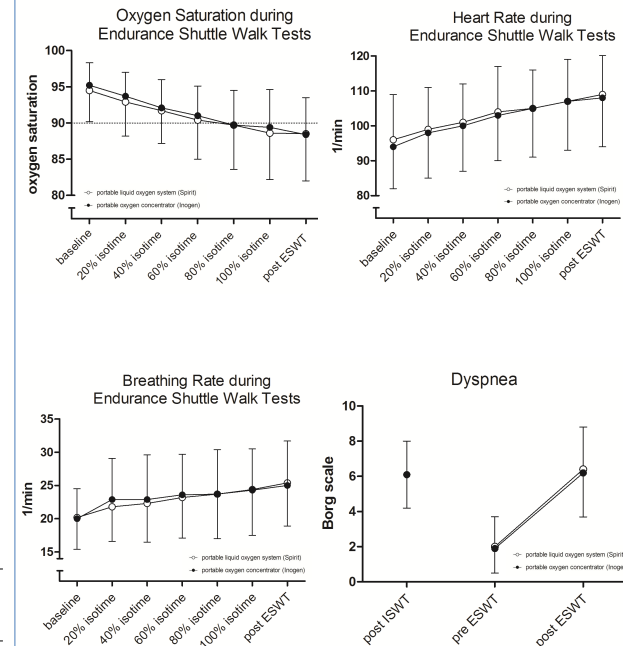


Table 2. Outcome parameters

	Endurance Shuttle Walk Test + PLOX	Endurance Shuttle Walk Test + POC	p
n	41	41	
Endurance time during ESWT [sec.]	353±262	321±237	0.55
SpO ₂ at baseline [%]	95±4	95±3	0.66
SpO ₂ at ESWT isotime [%]	89±6	89±5	0.58
SpO ₂ at ESWT end [%]	88±6	89±5	0.51
HR at baseline [bpm]	96±13	94±12	0.66
HR at ESWT isotime [bpm]	107±12	107±14	0.61
HR at ESWT end [bpm]	109±13	108±14	0.70
PCO ₂ at baseline [mmHg]	41±7	41±5	0.57
PCO ₂ at ESWT isotime [mmHg]	43±6	43±6	0.81
PCO ₂ at ESWT end [mmHg]	43±5	44±5	0.69
Dyspnea at baseline [Borg]	2.0±1.7	1.9±1.4	0.67
Dyspnea at ESWT end [Borg]	6.4±2.4	6.2±2.5	0.65
Leg fatigue at baseline [Borg]	1.6±1.1	1.8±1.5	0.61
Leg fatigue at ESWT end [Borg]	3.4±1.7	3.3±1.5	0.78

Abbreviations: PLOX – portable liquid oxygen system, POC – portable oxygen concentrator, SpO₂ – oxygen saturation, HR – heart rate, PCO₂ – transcutaneously measured carbon dioxide pressure
Data are presented as mean ±SD



CONCLUSION

Both DODS that were used in this study (Spirit 300 versus Inogen One G2) were highly comparable concerning the physiological response during standardized walking conditions (ESWT) in hypoxemic COPD patients. When a physician needs to decide which DODS might be the most appropriate for a patient aspects like mobility, weight of the device, costs or personal preferences should mainly be considered.

Disclosure: This study was kindly supported by The Linde Group

The Linde Group did not have any influence on study design, the conduct of the study, data analysis, interpretation of results or designing this poster